ISSN 0037-8437

ANALES

DE LA

SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA

AÑO 2020 - VOLUMEN 267 - N° 1

SUMARIO

SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA

JUNTA DIRECTIVA 2019

CONSEJO DE HONOR

ANALES
DE LA
SOCIEDAD CIENTÍFICA
ARGENTINA

AÑO 2020 - VOLUMEN 267 - N° 1

Indizada en Biodiversity Heritage Library, Smithsonian Institute (USA),
en el Natural History Museum Library (UK) y en la
Ernst Mayr Library de Harvard University (USA)



Avenida Santa Fe 1145 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel 4816-4745/5406 - E-mail: sociedad@cientifica.org.ar - www.cientifica.org.ar

EXPRESIDENTES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

1872-1874 Ing Luis A Huergo
1874-1875 Dr Juan J I Kyle
1875-1877 Ing Pedro Pico
1877-1878 Ing Guillermo White
1878-1879 Ing Luis A Huergo
1879-1880 Dr Valentín Balbín
1880-1881 Dr Carlos Berg
1881-1882 Ing Luis A Huergo
1882-1883 Dr Carlos Berg
1883-1885 Ing Guillermo White
1885-1886 Ing Luis A Viglione
1886-1887 Dr Estanislao Zeballos
1887-1889 Dr Valentín Balbín
1889-1891 Dr Carlos Maria Morales
1891-1892 Ing Eduardo Aguirre
1892-1893 Dr Juan J I Kyle
1893-1894 Ing Carlos Bunge
1894-1895 Ing Miguel Iturbe
1895-1896 Dr Carlos Maria Morales
1896-1897 Dr Ángel Gallardo
1897-1898 Ing Domingo Nocetti
1898-1900 Ing Marcial R Candiotti
1900-1901 Dr Manuel B Bahía
1901-1902 Dr Carlos Maria Morales
1902-1903 Ing Carlos Echagüe
1903-1904 Ing Emilio Palacio
1904-1906 Dr Carlos Maria Morales
1906-1908 Ing Gral Arturo M Lugones
1908-1909 Ing Otto Krause
1909-1910 Ing Vicente Castro
1910-1911 Dr Francisco P Moreno
1911-1912 Ing Vicente Castro
1912-1913 Gral Dr Agustín Álvarez
1913-1914 Ing Santiago E Barabino
1914-1915 Dr Francisco P Lavalle
1915-1917 Ing Nicolás Besio Moreno
1917-1919 Dr Carlos María Morales
1919-1923 Ing Santiago E Barabino
1923-1927 Ing Eduardo Huergo
1927-1929 Ing Nicolás Besio Moreno
1929-1933 Dr Nicolás Lozano
1933-1937 Ing Nicolás Besio Moreno
1937-1943 Ing Jorge W Dobranich
1943-1946 Dr Gonzalo Bosch
1946-1949 Ing José M Paez
1949-1951 Ing Dr Eduardo María Huergo
1951-1956 Dr Abel Sánchez Díaz
1956-1959 Dr Eduardo Braun Menéndez
1959-1962 Ing Pedro Longhiini
1962-1964 Dr Pablo Negroni
1964-1970 Ing José S Gandolfo
1970-1976 Cap de Navío Emilio L Díaz
1976-1988 Ing Agr Eduardo Pous Peña
1988-1989 Ing Augusto L Bacqué
1989-1992 Ing Lucio R Ballester
1993-1999 Dr Arturo Otaño Sahores
1999-2001 Dr Andrés O M Stoppani
2001-2005 Dr Alfredo G Kohn Loncarica
2005-2009 Dr Jorge R A Vanossi
2009-2013 Dr Ángel Alonso
2013-2017 Dr Eduardo A Castro
2017-2021 Dr Ángel Alonso

"LA AÑOSA JUVENTUD DEL TIMO"

Angel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F. Albónico, Santiago R. Rodríguez.
Div. Alergia & Inmunología-Hospital de Clínicas-UBA-SCA-ANCBA.

Resumen: Se presentan datos sobre la utilidad de proteínas extraídas de timos humanos y de animales sobre la producción linfocitaria de IL-4 e IFN-gamma en cultivos celulares de atópicos y no-atópicos.
Palabras clave: timoestimulinas; IL-4; IFN-gamma; cultivos celulares.

Summary: The usefulness of thymic hormones is exposed in cell cultures of atopic and non-atopic lymphocytes detecting the production of IL-4 and IFN-gamma.
Key words: thymic hormones; IL-4; IFN-gamma; lymphocytic cultures.

INTRODUCCION

Los griegos tuvieron 2 voces para significar el alma o la mente con igual énfasis ("psiqué" y "timós") tratando de desentrañar con especial empeño cual era el asiento misterioso de la anatomía del alma. En esos intentos no faltaron quienes atribuyeron al corazón y a la aorta ese refugio inmanente. Otros, al observar un pequeño órgano cercano (el timo), pensaron que él era el responsable de tan ansiada búsqueda. Aunque timo proviene del griego thymos sus raíces son aún más profundas. Si nos remontamos más allá del mundo de Sócrates y de Platón, vemos que thymos procede de la raíz indoeuropea dheu, que forma parte de muchos derivados, cuyo significado es "elevarse en llamas", "elevarse en forma de nube", "hacer humo", y en sánscrito la palabra dhuma de la que proceden tanto "humo" como "perfume". Según Julián Jaynes, thymos o thumos, fue con otros 6 términos traducidos como mente, espíritu o alma, ingrediente clave de la conciencia homérica. Significaba movimiento o actividad, tal como se perciben externamente.

Esta tensión o estrés provocó cambios físicos, un aumento de la adrenalina segregada, una taquicardia, y por ello una "agitación en el pecho". De allí el thymos era una especie de fuerza o vigor; el hombre le hablaba al thymos, y viceversa, le dotaba de fuerzas para guerrear y le instaba al amor y a la victoria.

Quizás Ajax no estuviese deseoso de combatir, pero su thymos sí; y no era Eneas sino su thymos quien se regocijaba en la victoria.
En la Ilíada, Aquiles dice "Despertándose como humo en los pechos de los hombres incluso cuando Agamenón me provocaba; pero olvidemos el pasado y aplaquemos al thymos en nuestros pechos". Metafóricamente se aprecia el empleo de la palabra thymos y sus raíces indoeuropeas.
En el siglo II, Galeno dio el nombre de thymos al órgano formado por 2 lóbulos de color gris rosado que recordaba a un manojo de tomillo. Curiosamente a esta planta se la quemaba en el altar de los dioses a manera de incienso. Thymos significaba humo ascendente, incienso quemado en sacrificio a los dioses, en el thymele o altar y en el thymiaterion o incensario. Este ritual equivalía a elevación, cantos de alabanza, espíritu y demostraciones de amor siendo identificado con el hálito o alma de donde dependían la energía y el valor de los hombres.
Por su parte, él sostenía que el timo servía como almohadilla para proteger a los grandes vasos contra eventuales traumatismos.
Sin embargo, luego se reconoció su naturaleza linfoidea, y en 1777 Hewson lo describió como el centro de dicha actividad observando que el timo existe durante el curso de los primeros períodos de la vida precisamente cuando las células del tipo linfoideo aparecen y juegan un papel importante en la sobrevida del individuo.
Beard en 1900, sugirió que, por lo menos desde el punto de vista embriológico, el timo estaba relacionado íntimamente con el sistema linfático (hoy en día también es asociado con el sistema nervioso central) señalando "La suerte ha querido que haya caído en la cuenta de que los primeros leucocitos (en realidad linfocitos) provienen del timo a partir de sus células epiteliales, y de que el timo debe ser considerado como el punto de partida de todas las estructuras linfáticas del organismo".
Más adelante, en 1935, Gregorie realizó la timectomìa a humanos y permitió sostener esta argumentación habida cuenta de que no se producían cambios que pusieran en peligro la vida aunque en el hombre se observara una ligera linfopenia que no se vinculaba con ninguna otra patología. En la década del 40, cuando aún no se había descubierto el porqué de la transmisión genética de los caracteres hereditarios, los bioquímicos llamaron "ácido timonucleico", al que más tarde bautizarían como ácido desoxirribonucleico (ADN), cuyo nombre se debió al hallazgo de esta substancia en gran cantidad en el timo de los terneros, y, llamaron timidina al nucleósido que se forma de la combinación de una nueva base pirimidínica aislada: la timina y la desoxirribosa. Hoy es claro el porqué del alto contenido de ADN del timo fetal o infantil. Los timocitos o linfocitos que pueblan el timo están entre las células de núcleo más grande y, por ello, muy ricos en ADN. Sin embargo, las experiencias de Glick, Claman y Talmage (1963) al someter a animales adultos a la timectomía, y luego a la inyección de bacterias, otros antígenos particulados e injertos de tejidos de otros animales, lograron demostrar que la ablación del órgano producía ciertos cambios desfavorables en la respuesta inmune, sobre todo en la capacidad de sintetizar anticuerpos específicos, y en el rechazo de tejidos ajenos.

Si bien estas experiencias conmovieron el saber de entonces, había pasado inadvertido el hecho descripto por McEndy, Boon y Furth (1944), que habían señalado que la timectomía prevenía el desarrollo de la leucemia linfoidea en familias consanguíneas de ratones, que, espontáneamente desarrollaban la enfermedad al llegar los animales a cierta edad.

En su libro clásico de 1969, "Timo, Inmunición y Alergia", el Dr. Plutarco Naranjo, Profesor de Inmunología de la Facultad de Medicina de Ecuador, nos manifestó en su visita al Centro de Alergia del Hospital de Clínicas de Buenos Aires (UBA), la importancia del timo aún en la edad adulta en contraposición con otros autores que desestimaban su valor en la senectud. Miller en 1966 sostuvo que "el timo no deja de existir durante el resto de la vida..." Stoner (1963), Clark (1966), Hoshino (1966) y Weiss (1963), señalaron que con la microscopía electrónica de la época, las células epiteliales tímicas conservaban cierta viabilidad independientemente de la edad de la muestra analizada. Esto entusiasmó a Miller (1961 a 1966) a iniciar una serie de timectomías neonatales que le permitieron esclarecer ciertas funciones tempranas del timo. Conjuntamente con Gaburro y Golpato establecieron una serie de graves alteraciones que ocasionaba la extirpación precoz del órgano sintetizándolas en : **1**) sobre el crecimiento; **2**) sobre los órganos linfáticos; **3**) sobre los linfocitos; **4**) sobre la respuesta inmune en sí misma; **5**) sobre la supervivencia y **6**) sobre el metabolismo.

En los animales se describen la "wasting disease" (síndrome caquéctico) y la "runt disease" (envejecimiento prematuro y muerte) como consecuencia de la timectomía neonatal. Hoy en día nadie duda que la aplasia o hipoplasia del órgano en el ser humano (similar a una timectomía neonatal) produce una grave deficiencia en la funcionalidad T llamada síndrome de Di George, que no es una enfermedad genética ni existe un patrón hereditario pues es una alteración del desarrollo embrionario durante las 8-12 semanas de gestación de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas, que también dan orígen a las paratiroides, a la tiroides, al arco aórtico, y por extensión al tubérculo del oído y el filtrum labial.

Se discute su orígen viral, tóxico (etilismo materno) o farmacológico sin precisión. Puede ser parcial (la más común) o completa y presenta ausencia de la sombra tímica en la radiografía del tórax del niño. El transplante de timo fetal de menos de 14 semanas de gestación es una buena opción, pero debe realizarse lo antes posible. Su recuperación es notable en aquellos infectados con virus, hongos o parásitos, aunque el peor problema es la hipocalcemia y la cardiopatía.

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada suelen estar ausentes aunque ello es difícil de valorar en la corta edad, y los transplantes, en general, son bien aceptados por la falla del sector LT.

ASPECTOS ACTUALES

En un meduloso estudio histopatológico del timo a distintas edades, un grupo de investigadores argentinos de la U.N.N.E. (Dres. María L. Piuzzi y A. Cerdera Noguera) realizaron la caracterización citológica de timos entre el nacimiento y los 5 años, entre los 5 y los 10 años, y en los adultos. Los órganos fijados en formol, se colorearon con hematoxilina-eosina para una primera observación sobre su estructura, conservación y viabilidad. A los buenos ejemplares se los sometió a técnicas de inmunoperoxidasa empleando como sistema de detección el de avidina-biotina y como revelador la diaminobencidina. Los anticuerpos monoclonales utilizados fueron: el anti-CD45RO, marcador de timocitos; el CD68, marcador de histiocitos; el CK o marcador de citoqueratinas en células epiteliales; el S-100 o marcador de células retículo-epiteliales e histiocitos, y, el ACL o antígeno leucocitario común. Los resultados se describen de la siguiente manera: en el grupo de **0 a 5 años**, con hematoxilina-eosina, se observó una delgada cápsula de tejido conectivo con numerosas trabéculas y una abundante población de timocitos en diferentes estadíos de proliferación. Se advierte una distinción entre las zonas cortical y medular. Hay células retículo-epiteliales de aspecto normal con corpúnsculos de Hassall conservados, y unos pocos pseudoquísticos. Estos hallazgos son coincidentes con los nuestros publicados oportunamente. La inmunomarcación reveló positividad con el monoclonal CK en las células retículo-epiteliales y en los Hassall ; con ACL y CD45RO en los timocitos presentes ; con CD68 y S-100 en los histiocitos y en las células retículo-epiteliales interdigitadas.

En niños **de 10 años**, con hematoxilina-eosina se observa que el timo presenta una estructura conservada destacándose la corteza sobre la médula y células linfocitarias proliferantes. En la primera, se visualizan células reticulares de los tipos I y II, numerosas formaciones pseudoquísticas delimitadas, y con material amorfo, focos de calcificación distrófica y escasos Hassall típicos (células reticulares del tipo VI). Con inmunoperoxidasa se observó positividad en las retículo-epiteliales y en los Hassall con el monoclonal CK, en linfocitos con ACL y CD45RO y con CD68 y S-100 en los histiocitos y en las retículo-epiteliales.

Por fin, en el **adulto** (hombre de 64 años) se apreciaron islotes de tejido tímico con corteza y médula diferenciadas. Con hematoxilina-eosina se observa un incremento de adipocitos y tejido conectivo denso. Los linfocitos están conservados en relación con el menor parénquima tímico. Los macrófagos abundan. Los Hassall son pequeños y compactos con estructura laminar conservada. La inmunoperoxidasa reveló similares imágenes a las anteriores descriptas para el niño de 10 años.

De todos estos hallazgos se puede concluir que: la **celularidad** disminuye con la edad y se incrementan los adipocitos, hecho que es frecuente en otros órganos. Los Hassall aparecen más rudimentarios, pero responden satisfactoriamente al inmunomarcado. La presencia de pseudoquistes con necrosis central se debe a la involución de los Hassall, cuyo orígen se halla en discusión entre quienes sostienen que derivan de las

células interdigitadas, y, aquellos que abogan por una relación con las células neuroectodérmicas (teoría del eje-hipotálamo-hipófisis-timo).
Lo concreto es que por la inmunomarcación (más sensible que las técnicas comunes) se puede sostener que el **timo aún en la etapa involutiva conserva potencialmente su importancia funcional**.
Investigadores de la Universidad de La Plata están estudiando las relaciones entre el timo y el sistema nervioso central sosteniendo la hipótesis de un **eje hipotálamo-hipófisis-timo,** al igual que la restitución de la función "endocrina" tímica por gene terapia a ratones envejecidos que recuperan los niveles séricos de timulina de su juventud.
Muy probablemente, estas "hormonas tìmicas" sean necesarias para una apropiada estimulación de las **células dendríticas** en el proceso de presentación antigénica al linfocito virgen, y, activar asì toda la respuesta inmune especìfica.

Se ha probado que la linfoquina **TSLP** (thymic stromal lymphopoietin) actùa sobre las **CD** CD11c+ que son inductoras potentes de los LTCD4-Th2, cuyo rol en las patologías alérgicas es indiscutido. Recientemente, Kleinjan (2011) confirmó que la **TSLP** está presente en la mucosa nasal, y, que influencia la interacción **CD** → LT a favor de los LTCD4-Th2. Otro grupo de investigadores evalúa la actividad de la hormona del crecimiento humana recombinante en pacientes portadores del HIV al observar la reconstitución del timo por mecanismos no muy claros aún. En los últimos años, se demostró que el receptor para la IL-7 (IL-7R) es un objetivo transcripcional de Notch, que controla el temprano desarrollo de los LT humanos con la consiguiente expansión de los progenitores T intratímicos. Las células no-T del timo son dendríticas que expresan p33 y el factor de transcripción Runx 3. Estas células tienen una función tolerogénica , tanto sean convencionales o plasmocitoides, generando LT-reguladores (LT-reg) naturales, que son esenciales para la adquisición de tolerancia y prevención de la autoinmunidad.
Numerosos trabajos de investigación sostienen que las citoquinas elaboradas por las células epiteliales influyen notoriamente sobre los procesos inmunológicos, como pueden ser, la activación, los patrones de migración celular, la quimiotaxis, la diferenciación y la proliferación de los tipos celulares participantes en la inflamación alérgica o no.
La **TSLP**, una citoquina similar a la IL-7, se probó en ratones y en humanos. En los primeros su efecto es sobre la progenie linfoidea mientras que en los segundos lo hace sobre la mieloide. En particular, la **TSLPh** se comporta como un activador potente de las células dendríticas inmaduras de linaje mieloide. No obstante, se ha visto que la **TSLP** varía su accionar según la composición del infiltrado celular. Así, la **TSLP** secretada por las células epiteliales titulares condiciona a las CD para la producción de moléculas que favorezcan la inflamación alérgica. La secreción de eotaxina e IL-8 atraen a los eosinófilos, y las CD favorecen la polarización de los LT-CD4-Th2 inflamatorios productores de altas concentraciones de TNFα. Estas células inflamatorias son atraídas por quimiocinas secretadas por las CD tales como MDC y TARC que

favorecen la amplificación de la inflamación alérgica. Se ha demostrado que la **TSLP** de acuerdo con su localización y el microambiente existente, regula la generación de LT con diferentes funciones efectoras. En el timo (órgano linfático primario) induce la producción de LT reguladores involucrados en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio. En la mucosa intestinal permite el equilibrio homeostático Th2 o la generación de la respuesta inflamatoria Th1, y, en la piel la expresión de **TSLP** se relaciona con el eccema atópico.

En el ratón, esta citoquina segregada por las células epiteliales tímicas no sólo afecta a las células involucradas en la llamada inmunidad innata sino también en la vertiente adaptativa. Fue originalmente clonada de la línea celular estromal tímica Z201R.1, que, al ser cultivada con precursores linfoides de hígado fetal murino favorece el desarrollo de LB IgM+ (Sims, 2000). Igualmente, el cocultivo con timocitos no fraccionados resultó en un aumento de la proliferación de los timocitos en concentraciones subóptimas de anticuerpos anti-CD3 (Friend, 1994). Si se cultivan células estromales tímicas aparece en su sobrenadante la IL-7, y otra molécula que por cromatografía de intercambio iónico con un perfil de elución distinto a la IL-7, que permitió identificar a la TSLP. La IL-7 induce LB 220+ IgM- mientras que la **TSLP** induce LB 220+ IgM+ (Levin, 1999). El receptor para IL-7 (IL-7R), y otra cadena similar a la **TSLP** (Pandey, 2000 ; Fujio, 2000), se expresan en hígado, cerebro, médula ósea, timo y testículos (Al-Shami, 2004). La creación de un ratón deficiente en TSLPR mostró que la celularidad linfo-hematopoyética era normal, pero que su recuperación luego de emplear radiaciones subletales, a las 4 semanas, mostraba una disminución con respecto al ratón normal con defecto notorio de LTCD4+ , LTCD8+ y LB del timo y bazo.

Por el contrario, la inyección diaria de **TSLP** en dicho ratón, incrementaba la celularidad tímica y esplénica con acumulación de LTCD4+ en la periferia. (Al-Shami, 2004). Todos los estudios realizados en los seres humanos (TSLPh) señalan que el receptor para esta citoquina es también un hetero-dímero constituído por el IL-7R y un nuevo miembro de la familia de las hemopoyetinas bautizado receptor para la **TSLP**.

La transfección de la línea celular proB Ba/F3 con este receptor induce respuesta celular a la TSLPh, pero no a la IL-7 o a la **TSLP** murina. (Reché, 2001).

A diferencia de la expresión del TSLPR en el ratón, en los humanos es expresado por las células de linaje mieloide, en especial, por las células dendríticas (CD) y los monocitos. La activación del complejo receptor-ligando en estas células lleva a la fosforilación de los factores de transcripción STAT-5 y STAT-3, y la liberación de quimiocinas como TARC (Thymus and activation-regulated chemokine o CCL 17) o como MDC (Macrophage-derived chemokine o CCL 22) que atraen a LT. De igual manera, se demostró que CD mieloides tratadas con **TSLP** incrementan la expresión de moléculas coestimulatorias como CD40 y CD80, y, poseen una gran capacidad para hacer proliferar LTCD4+ vírgenes alogénicos. (Reché, 2001; Isaksen, 2002; Urashima, 2005). Funcionalmente, las CD activadas por la **TSLP** poseen la capacidad para activar LTCD4+ vírgenes alogénicas hacia un fenotipo Th2 con secreción de altas concentraciones de IL-13, IL-15 y TNF-α, en menor medida de IL-4, pero nada de IL-10 ni de IFN-γ.

Además, las CD activadas por la **TSLP** expresan OX40L y no producen IL-12. La interacción de OX40L con el OX40 del LT es necesaria para la generación de un fenotipo Th2. (Soumelis, 2002). Por ende, la actividad reguladora de TSLPh en la inmunidad adaptativa se logra por su acción sobre la CD (presentadora por excelencia) y ulterior polarización de los LT hacia Th2. Ello no ocurre con las células linfoides del ratón que no responden a la TSLPh.

Los corpúnsculos de Hassall son grupos de células epiteliales localizadas dentro de la médula tímica que segregan citocinas, y **TSLP,** que influyen en el desarrollo de los timocitos, y, sobre las CD mieloides colocalizadas que expresan un marcador de maduración, el DC-LAMP, mientras que las CD inmaduras se ubican en la corteza y en la unión córtico-medular del timo y no lo expresan. (Watanabe, 2005).

Las CD derivadas del timo que se expusieron a la **TSLP** aumentan la expresión de marcadores como DC-LAMP, HLA-DR, CD80 y CD86, que favorecen la presentación antigénica a las células linfoideas. Por otra parte, segregan quimioquinas como TARC y MDC que atraen Th2, pero no eliminan IL-12 ni TNF-α, que son proinflamatorias e inducen gran expansión de timocitos. Estos son principalmente CD4+ CD8-, y la mayoría expresan CD25, fenotipo vinculado con los LT reguladores naturales que controlan en la periferia la respuesta de los LT efectores. (Watanabe, 2005). Los timocitos CD4+ CD25+ estimulados por TSLP-CD presentan una baja proliferación frente a un estímulo, expresan el factor de transcripción Fox-p3 e inhiben la capacidad proliferativa de los LTCD4+ CD25- estimulados por un anti-CD3 o un anti-CD28. Además se demostró que la inducción de estos LT – reg depende de la interacción con moléculas de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), de CD80 y de CD86, al igual que, de la IL-2. Los estudios hechos con LT vírgenes de la periferia estimulados con TSLP-CD muestran que a diferencia de los timocitos, los LT periféricos NO se diferencian en un fenotipo regulador CD4+ CD25+ Fox-p3+, lo que asevera la importancia del microambiente tímico en la diferenciación. Esto sugiere que las células autorreactivas que superan el umbral de afinidad para la selección NEGATIVA estarían sometidas a un proceso de selección adicional al final de su maduración, que, a través de TSLP-CD posibilitaría su diferenciación en el LT-reg que mantienen la tolerancia periférica. En los órganos linfoides periféricos o secundarios, se mantienen las células maduras, y, se encuentran con el antígeno sin generar un fenómeno inflamatorio, lo que Jameson en 2002, definió como "expansión homeostática de las células T".

En el compartimiento de las células T de memoria se definieron subpoblaciones que se distinguen en su capacidad proliferativa, los patrones de migración y sus funciones efectoras. Así, se reconoce actualmente la existencia de LT de memoria central (LT-mc) y LT de memoria efectora (LT-me). Los primeros tienen patrones de migración a los órganos linfáticos secundarios, una función efectora limitada, pero proliferan y adquieren funciones efectoras frente a un nuevo desafío antigénico. Los segundos migran a los tejidos periféricos no linfoides, secretan rápidamente citoquinas efectoras frente a la estimulación antigénica, pero poseen una capacidad proliferativa limitada. (Lanzavecchia, 2005). Se identificó una subpoblación de LTCD4+ que expresan el receptor para la **prostaglandina D2,** que, a su vez pertenecen a los LT-mc con un

potencial de polarización hacia una respuesta Th2, por las citoquinas que segregan. Por su parte, las TSLP-CD inducen una expansión sostenida después de múltiples estimulaciones de estos LT hacia el fenotipo Th2, aunque ocurre lo contrario si se los trata con anti-CD3/anti-CD-28 que los lleva a LT-me y luego a Th1. (Wang, 2006). Se describió que las CD presentes en la lámina propia intestinal emiten prolongaciones a través de las uniones de las células epiteliales para detectar las bacterias de la flora intestinal que se hallan en el lumen (Rescigno, 2001). En ausencia de un patógeno, estas células poseen la capacidad de promover la diferenciación de los LT hacia los Th2. (Alpan, 2001). También inducen a los LB →plasmocitos IgA+ en un microambiente no inflamatorio Th2. Este condicionamiento de las CD intestinales depende del microambiente local, ya que las CD del colon inducen una respuesta Th2, aún en presencia de un estímulo antigénico inductor de respuesta Th1. En la piel sana en condiciones no inflamatorias la gran mayoría de LT son Th1 y expresan el marcador CLA (cutaneous lymphocyte antigen), y son células T-me (Clark, 2006).
La primera evidencia de la asociación de **TSLP** con enfermedades alérgicas humanas fue descripta en la dermatitis atópica que presenta una respuesta a LTCD4-Th2. Biopsias de piel con dermatitis por sulfato de níquel corroboraron ambos hallazgos : el de la citoquina y el de la subpoblación Th2. En esta piel se detectan además CD con el marcador de activación LAMP, que, al parecer migraron de la epidermis a la dermis. Estos casos se acompañan de niveles séricos de IgE elevados. Los ratones deficientes del TSLPR no desarrollan inflamación pulmonar a antígenos inhalados y tienen una respuesta Th1 con altos niveles de IL-12, IFN-γ y bajos valores de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE. Todo ello refuerza el papel de la **TSLP** en la atopía.

Relación entre el sistema nervioso central y el timo y la médula ósea.
El primero es el más estudiado dado que la médula ósea presenta dificultades para identificar a aquellos que estén vinculados estrechamente con los vasos sanguíneos. En el timo humano, fibras nerviosas liberadoras de TH (tirosina hidroxilasa), DBH (dopamina b-hidroxilasa), NPY , SP, neuroquininas A and B, CGRP, VIP y NA fueron halladas siendo la última la más abundante. El NPY se localiza junto a las fibras de NE que entran al timo por la cápsula o con las arteriolas superficiales. Las fibras de SP, CGRP y de VIP se ubican cerca de los mastocitos.
Ya Szent-Gyorgy en 1964, y, Vittadini en 1966, habían postulado una relación entre el hipotálamo-hipófisis y el timo, que hoy adquiere interesante relevancia en varios grupos de investigación. La hipófisis a través de la TSH→T4 = estimulación tímica, y, por el contrario, ACTH→corticoides más gonadotrofinas→testosterona = inhibición tímica.
Casi medio siglo después, los investigadores sostienen la existencia de un eje hipotálamo-hipofisario-tímico, con nuevos elementos, y, con actividad de neuropéptidos no descubiertos en aquel entonces.
Ello abre infinitas posibilidades de investigación tanto a nivel inmunológico como farmacológico por el desarrollo de estas 2 ciencias en la actualidad.

HISTOFISIOLOGIA DEL TIMO Y DE LOS ORGANOS LINFATICOS.

Estos órganos son aquellos en los que los linfocitos maduran, se diferencian y proliferan. Se dividen en 2 grandes grupos : los *primarios* o centrales y los *secundarios* o periféricos.

Células primitivas totipotenciales o pluripotenciales o stem-cells o células reticulares primitivas o hemocitoblastos provenientes del saco vitelino y del hígado fetal dan orígen a las progenies eritroidea y mieloidea que originan a los eritrocitos y a los granulocitos ya que los linfocitos derivan de un progenitor linfoideo.

Los primarios o centrales son el **timo** y la **médula ósea** mientras que los secundarios o periféricos son el bazo, los ganglios linfáticos, el apéndice, las amígdalas, las adenoides, las placas de Peyer del intestino, y, el tejido linfoideo asociado a las mucosas (MALT) cuyos más grandes exponentes son el intestinal (GALT) y el bronquial (BALT).

En los *primarios* maduran los LT y los LB sin estar presente el antígeno ni necesitarlo.

El **timo** es un órgano linfoepitelial , bilobulado que deriva del endodermo y –como ya se expresó- de las 3ª y 4ª bolsas faríngeas. Durante el desarrollo fetal aumenta mucho de tamaño y alcanza su máximo al nacer para luego involucionar lentamente hasta la pubertad para mantenerse muy pequeño en la edad adulta. Posee una corteza y una médula y la primera se divide en superficial y profunda. La corteza exhibe linfocitos de varios tamaños (timocitos), la mayoría de ellos inmaduros que al madurar entran a la médula y de allí a la circulación sanguínea donde son transportados a los órganos linfoideos secundarios para encontrar en ellos - *y no en otro lugar* - al antígeno.

El **timo** posee células no linfoideas ; así, existen células epiteliales especializadas o células nodriza o nurse, células dendríticas epiteliales y células dendríticas interdigitadas.

Las 2 primeras abundan en la corteza y las últimas en la médula donde hay células epiteliales adyacentes a los corpúnsculos de Hassall. Los macrófagos se encuentran en la unión córticomedular.

Las células nurse albergan en sus senos citoplasmáticos a los timocitos; las dendríticas epiteliales con moléculas del CMH. de las clases I y II seleccionan a las células útiles para el reconocimiento antigénico.

Las células epiteliales forman las "hormonas" involucradas en la maduración T (timopoyetina, timopentina, timosina a-1 o b-1, fracción 5 y **TSLP**). La corteza superficial contiene entre un 5 y un 10 % de timocitos; la profunda (que es la más rica) entre un 75 y un 80 % y la médula de un 8 a un 10 % de los timocitos. La célula madre entra al **timo** y allí sufre una serie de transformaciones que se conocen con el nombre de ontogenia T, es decir, unos pasos fisiológicos que los llevan a la maduración como célula T.

Así, el ***PRO-T*** exhibe la enzima TdT o desoxi-nucleotidil-transferasa-terminal, los marcadores CD2, cCD3, CD5, CD7, CD45RO, genes de la cadena b del RcT, son doble negativas porque no tienen ni CD4 ni CD8, y se pueden subdividir en CD25-CD44+, CD25+CD44+ y CD25+CD44- ; el ***PRE-T*** muestra a la TdT, los CD2, cCD3, CD5, CD7,

CD45RO, cadena b del RcT y genes de cadena a del RcT , CD4 y CD8 (doble positivas) y CD1.
Por fin, el ***T maduro*** o simple positiva tiene CD4 o CD8, sCD3, CD2, CD5, CD7, CD45RA que pasa a CD45RO si activa al antígeno, y, RcT ab o RcT gd según el caso. El 70-75 % son CD4 y el 25-30 % son CD8.
Los RcT ab son de ontogenia tímica tardía, y, excepcionalmente extratímica mientras que los RcT gd son de ontogenia tímica muy temprana y extratímica probable.
Se llama "selección positiva" cuando los LT aprenden a "ver" y reconocer al CMH propio mientras que se llama "selección negativa" cuando reconocen a antígenos propios con alta afinidad, y por ende, deben ser delecionados para evitar los fenómenos de autorreactividad y autoinmunidad ulterior a través de la apoptosis o muerte celular programada.
Cuando el LT "toca" a una molécula de clase I en la dendrítica epitelial expresará CD8 y viceversa si "toca" una de clase II sólo expresará CD4, por eso las dendríticas tienen gran contenido de moléculas del CMH. Si quedase algún LT autorreactivo que no fuera delecionado y "escapase" a estos mecanismos de control de la tolerancia central las células epiteliales interdigitadas y los macrófagos tratarán de inducirles un estado de "anergia" clonal o no respuesta ante auto-antígenos para conservar la tolerancia.
El CD3 constituye una importante molécula accesoria en la estructura del RcT; es un pentámero compuesto por 5 cadenas proteicas (g de 21 kDa; d de 25 kDa; e de 25 kDa y 2 zz de 16 kDa) que envían señales al interior de la célula.

LAS "HORMONAS" TIMICAS

En 1855, el fisiólogo Starling acuñó el vocablo "hormona" al concepto fisiológico de mensaje químico que desde entonces quedó firmemente establecido. Desde 1961, Auerbach, Nossal y Levey sostuvieron que el organismo tendría otro mecanismo de mensaje fisiológico que sería el celular y enfatizaron en que sería el timo el responsable de dicha función. Células originadas en el timo o que en este órgano reciben un mensaje o código químico irían luego a otros órganos linfoideos a cumplir con su papel fisiológico fuera éste constituir un nuevo clon o familia celular o de transferir a otras células el código químico que portaban. Esta sería la función celulomisática (de missaticum = mensaje y éste a su vez de mittere = enviar o mandar un mensaje u orden). Esta interpretación no dista mucho de los conceptos actuales acerca de las funciones del timo y sus presuntas relaciones con el sistema nervioso central y el sistema endocrino aunque haya todavía mucho por esclarecer.

1.- La **timulina** es un nonapéptido que posee el ion zinc (Zn), tan importante en la Inmunología, producido por las células epiteliales tímicas exclusivamente. El Zn parece ser el responsable de la actividad biológica de esta molécula que está involucrada con la diferenciación linfocitaria T tanto intra como extratímicas. También se demostró

que su producción y secreción está fuertemente influenciada por el sistema neuroendocrino, y, también se presume que la timulina ejercería acciones sobre el eje hipotálamo-hipofisario.
En un modelo experimental animal, se unió el gene de la timulina a un vector de adenovirus y se inyectó intramuscularmente a ratones "desnudos" (nude) y a ratas envejecidas restituyendo la función linfocitaria en ambos casos a partir de los miocitos inoculados. Llamada antiguamente Facteur Thymique Serique por Bach en 1977 sigue un ritmo circadiano y los niveles fisiológicamente elevados de ACTH se correlacionan de forma positiva con los niveles plasmáticos de timulina. Recientemente, la timulina sería un efector de los mediadores proinflamatorios o citoquinas. Un péptido análogo de la timulina (PAT) posee efectos analgésicos en altas concentraciones y especialmente efectos neuro-protectores anti-inflamatorios en el sistema nervioso central y en particular sobre los astrocitos. Fue asociada por Wade (1985) con la anorexia nerviosa.

2.- La **timosina**, fracción 5, de orígen bovino, con un peso molecular (PM) entre 1000 y 15.000, constituye una familia de polipéptidos termo y ácido estables, que provoca la diferenciación T y potencia la función inmunitaria en modelos experimentales y humanos. Se la subdivide en timosina a1, timosina a2, timosina b3 y timosina b4 con similares efectos biológicos dependiendo del modelo experimental animal utilizado para tal fin.

3.- La **timopoyetina**, de orígen bovino, con un PM de 5560, que comprende a un residuo de 49 aminoácidos, es termoestable, y produce la diferenciación de los linfocitos pretímicos aunque determina in vivo una alteración retardada de la transmisión neuromuscular.

4.- La **timosina a1**, de orígen bovino, con un PM de 3100, que abarca un residuo de 28 aminoácidos termoestables, y que aumenta la respuesta de los linfocitos de rata a los mitógenos con incremento de células Thy 1, 2 + y Lyt 1,2,3 + modulando la actividad de la TdT.

5.- La **timoestimulina** de orígen bovino, con un PM de 12.000, que es una familia de polipéptidos poco caracterizada, y que produce marcadores y funciones específicos de los LT tanto en el animal inmunosuprimido como en el paciente con déficit inmunitario; en la rata incrementa la producción de IFN provocada con Poli IC.

6.- El **factor humoral tímico**, de orígen bovino, con un PM de 3200, que es un polipéptido (residuo de 31 aminoácidos) termolábiles, que restaura la reacción GVH en esplenocitos de ratones timectomizados neonatalmente y aumenta la respuesta a la Con- A y a la PHA de los esplenocitos normales.

7.- El **factor tímico sérico**, de orígen porcino y murino, con un PM de 860, y que corresponde a un residuo de 9 aminoácidos termolábiles, aumenta la generación de células citotóxicas T in vivo e in vitro.

8.- La **timosina-alfa-1 (α1)** es un péptido recombinante análogo al natural sintetizado en el timo, que, inhibiría la replicación viral, el crecimiento neoplásico y aumentaría la diferenciación linfocitaria T y de NKC con producción de IFN-γ, IL-2 e IL-3 reduciendo la apoptosis de los LT.
Los niveles de hormonas tímicas circulantes, tanto en el hombre como en el animal de experimentación, tienden a bajar con la edad paralelamente a la involución morfológica del timo hasta llegar a ser prácticamente indetectables en el hombre después de los 60 años de edad. (1-2-3-4-5-6-9-10-11-12).

Aquí, se exponen los datos obtenidos *experimentalmente* con "hormonas tímicas" : 1): de orígen **humano** (timoestimulina), 2): de origen **bovino** (timomodulina) y 3): y un péptido recombinante de **síntesis de laboratorio** (timosina alfa-1) sobre la actividad de los linfocitos de pacientes atópicos y no-atópicos de diversas edades cuantificando los niveles de la **IL-4** y del **IFN-gamma** producidos en un medio de cultivo celular.

MATERIALES Y METODOS

1.- *"Hormona tímica humana o timoestimulina humana ".*
Se obtuvo a partir de timos humanos de niños comprendidos entre los 5 y los 10 años de edad fallecidos por accidentes viales en pleno estado de salud merced a una acordada de la Corte Suprema de Justicia de la Nación tramitada a través de la Morgue Judicial de la ciudad de Buenos Aires bajo la Dirección del Prof. Dr. Haroldo Nelson Donnewald (en su momento), luego de presentar un protocolo de investigación aprobado éticamente por dicho organismo. Los órganos obtenidos fueron pesados y estudiados histopatológicamente (cortes parafinados coloreados con hematoxilina-eosina) para valorar la viabilidad e integridad de los tejidos antes de proceder a la separación de las células constitutivas. De tal manera, los órganos muy deteriorados o hemorrágicos fueron descartados en consideración al sufrimiento celular y a una presunta alteración de la producción de los factores tímicos a estudiar.

2.- *Homogeneización de los tejidos.*
Los órganos seleccionados en buen estado fueron cortados en trozos pequeños y sometidos a un homogeneizador del tipo Virtis a bajas revoluciones para lograr una papilla que posibilitara los pasos ulteriores. El único agregado posible en este paso fue

la solución fisiológica a pH 7.2, a razón de 3 ml por cada gramo de tejido. Una vez obtenido este homogenado fue sometido a centrifugación a 14.000 g en centrífuga refrigerada, separándose un depósito y un sobrenadante. Este, a su vez, fue tratado con acetona para lograr su deslipidización, y con sulfato de amonio al 50 % para eliminar las proteínas séricas contaminantes. Todo precipitado fue eliminado y ulteriores diálisis contra solución fisiológica a pH 7,2 prepararon el producto para ser sometido a las columnas de Sephadex G-50.

3.- *Cromatografía en columnas de Sephadex G-50.*
Se utilizó una columna de Sephadex G-50 que tenía 780 mm por 22 mm y que se equilibró y se eluyó con buffer fosfato y ClNa 0,15 M a pH 8 y a 4° C. Tres y medio mililitros del sobrenadante fueron sembrados y alícuotas de un mililitro del eluído fueron recogidas en el colector de fracciones con una velocidad de 20 ml/min. El contenido proteico de cada eluído fue determinado por absorbancia a 280 nm de densidad óptica en un espectrofotómetro Metrolab y medido cuantitativamente por el método de Bradford.

4.- *Pesos moleculares.*
Una serie de proteínas de peso molecular conocido usadas como marcadores proteicos, tales como, la lisozima (PM. 19,5 kDa), el inhibidor de la tripsina (PM. 28,8 kDa), la anhidrasa carbónica (PM. 37,1 kDa), la ovoalbúmina (PM. 54,5 kDa), la albúmina sérica bovina (PM. 97 kDa), la b-galactosidasa (PM.115 kDa) y la miosina (PM. 205 kDa) (BioRad lote 161-0318), se aplicaron a una columna de Sephadex G-200 de 780 mm por 22 mm que se equilibró, y se eluyó con un buffer PBS-ClNa 0,15 M a pH 8 y a 4° C. Un mililitro de cada sustancia fue recogida y sometida al espectrofotómetro Metrolab a una densidad óptica de 280 nm. La concentración proteica de los marcadores fue de 13,5 mg en un volumen de 1,5 ml mientras que el extracto de timoestimulina tenía 147 mcg en un volumen de 3,5 ml (42 mcg/ml).

5.- *Electroforesis en gel de poliacrilamida.*
El SDS-PAGE fue preparado por el método de Laemmli empleando el gel al 15 % y corriéndolo en un aparato Mini-Protean II durante 2 horas a 120 V. Veinte microlitros de timoestimulina fueron cargados en orificios separados en condiciones diferentes de reducción y calentamiento para la detección de proteínas con azul brillante de Coomasie R-250 y luego la transferencia a una membrana de nitrocelulosa.

6.- *Pacientes y muestras de linfocitos.*
Se seleccionaron 30 sujetos afectados de rinitis perenne, de rinitis estacional y de asma bronquial extrínseca, con antecedentes heredofamiliares de **atopía**, y con valores de IgE sérica total superiores a 210 ± 74 KU/L. Presentaron pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata francamente positivas a ácaros, blátidos, hongos anemófilos y pólenes de diversas familias autóctonas. Sus edades estaban comprendidas entre los

22 y los 78 años y eran 20 mujeres y 10 varones en buen estado de salud general, y sólo sometidos a medicación antialérgica convencional (anti-H1 y β2 agonistas).
Al momento de la toma de la muestra sanguínea para separar sus linfocitos no estaban recibiendo inmunoterapia específica con alérgenos ni ningún medicamento inmunomodulador. Al mismo tiempo, como **controles** se seleccionaron otros 20 sujetos de edades similares, 10 mujeres y 10 varones, no atópicos, cuyas IgE séricas totales eran de 18 ± 15 KU/L , carentes de enfermedad respiratoria y/o dermatológica alguna ni de antecedentes heredo-familiares sospechosos de atopía cuyos linfocitos fueron sometidos a idéntico experimento que el de los atópicos. Así, 10 ml de sangre venosa obtenida en ayunas fueron sometidos a la técnica de Boyum [7] para separar los linfocitos en un gradiente de Ficoll-Hypaque (densidad 1.077 g/cm3) y luego conservarlos en un medio de cultivo tal como el RPMI 1640 (Gibco).
Todos los linfocitos estuvieron separados por paciente para valorar el efecto etario y su relación con la activación por las 3 "hormonas tímicas". Estos péptidos fueron esterilizados (salvo los de la industria farmacéutica que estaban envasados en viales) por pasaje a través de un filtro Millipore de 0.22 m antes de ser incorporado al cultivo celular.

7.- *Dosajes de IL-4 e IFN-gamma en el cultivo celular*.
A un mililitro de la suspensión linfocitaria, cuya viabilidad se valoró microscópicamente mediante un frotis coloreado con Giemsa, se lo incubó con 10 mcg/ml de timoestimulina humana, con 4 mg/ml de timomodulina bovina y con 1,6 mg/ml de timosina-α-1, separadamente durante 24 horas al cabo de las cuales se centrifugó la suspensión y se midió la cantidad de IL-4 e IFN-gamma producidos, por el método de ELISA [29] empleando un antisuero de ratón contra la IL-4 e IFN-gamma humanas (Sigma Chemical Co. Clone n° 34019.111). Un sistema indicador enzimático PAP-anti-PAP facilitó su medición en la lectora correspondiente. Esta metodología se aplicó con los linfocitos provenientes de sujetos atópicos y de las personas no-atópicas que sirvieron de grupo control de la experiencia.

8.- *Análisis estadístico de los resultados*.
La comparación entre los grupos en estudio fue realizada por medio del método de la t de Student y del análisis de la varianza. Todos los métodos estadísticos presentaban dos colas; el valor de la p menor a 0.05 fue considerado de significación.

RESULTADOS

1.- Los timos humanos obtenidos pesaron entre 4,4 gr y 50,5 gr en un paralelismo con la edad del occiso consignándose un promedio de 26,86 gr para los 21 órganos viables estudiados histológicamente y que exhibieron integridad morfológica tanto de la corteza como de la médula.

2.- El fraccionamiento del sobrenadante del homogeneizado humano a través de la columna de Sephadex G-50 exhibió la presencia de 3 picos proteicos correspondientes a los tubos 12-17; 33-37 y 39-43 cuyos contenidos proteicos medidos por el método de Bradford fueron de 42 mcg /ml en total. [8]

La sumatoria de estos picos proteicos fue denominada aleatoriamente como "**timo-estimulina humana**" con la cual se realizaron los experimentos con los linfocitos de normales no-atópicos y de atópicos sintomáticos de diferentes edades para valorar el efecto estimulante si lo hubiere.

3.- El SDS-PAGE reveló la presencia de por lo menos 3 grupos de bandas proteicas con pesos moleculares aproximados de 15-20 kDa el primero, de 28-30 kDa el segundo y de 50-60 kDa el tercero.

4.- Las concentraciones de la IL-4 en el medio de cultivo linfocitario de las diferentes muestras analizadas reveló resultados dispares según el grupo estudiado. Así, los linfocitos controles de **no-atópicos** estimulados con timoestimulina humana mostraron valores decrecientes con la edad, pero con una media de 3,5 UI/ml y un DE ±1,643 dado que el valor máximo fue de 5,20 UI/ml (a los 30 años de edad) y el menor de 0,80 UI/ml (a los 70-79 años de edad). Los valores del IFN-gamma revelaron una media de 5,2 UI/ml y un DE de 0,82 con un máximo entre los 30 y 55 años y un mínimo entre los 70-79 años. Por su parte, los linfocitos de **no-atópicos** fueron tratados con la timomodulina bovina observándose una media de 3 UI/ml y un DE ± 1,623 con un valor máximo de 5,40 UI/ml (a los 30-39 años) y un mínimo de 1,50 UI/ml (a los 70-79 años). El IFN-gamma fue de 4,1 UI/ml y el menor de 0,98 UI/ml, a los 45 y 65 años. Por último, al incubarlos con timosina α-1 se observó un promedio de 1,791 UI/ml con un DE± 1,487 con un valor máximo de 3,15 UI/ml (a los 20 años) y un valor mínimo de 0,20 UI/ml (a los 70 años), mientras que el IFN-gamma fue de 2,95 UI/ml a los 20 años y de 0,90 UI/ml a los 70 años. La significación estadística de estos hallazgos fue la siguiente: p=0,50, p=0,10 y p=0,50, respectivamente, en los 3 grupos descriptos.

Dentro del grupo de linfocitos **atópicos**, los valores hallados fueron muy distintos. Así, los incubados con la timoestimulina humana expresaron un promedio de 19,80 UI/ml con un DE± 3,46, mostrando un pico máximo a los 40 años y un mínimo a los 70 años; los estimulados con la timomodulina bovina exhibieron una media de 7,258 UI/ml con un DE ± 1,34, mostrando un pico a los 30 años y un mínimo a 70 años, mientras que, por fin, aquellos estimulados con timosina-α1, revelaron un promedio de 5,866 con un DE ±3,02, con máximo a los 20 años y un mínimo a los 70 años. Valores muy similares se lograron con el IFN-gamma a predominio de la timoestimulina humana con un pico entre los 30 y 50 años y un mínimo a los 79 años, con valores de 23 UI/ml como máximo y un mínimo de 8 UI/ml. La significación estadística de estos hallazgos fue la siguiente: p≤0.0001, p≤0,001 y p=0,50, respectivamente, para los 3 grupos estudiados.

TABLA 1

VALORES DE LA IL-4 EN EL SOBRENADANTE DEL CULTIVO CELULAR DE LINFOCITOS DE ATOPICOS (en UI/ml).

Edades	Incubados con timoestimulina humana	Incubados con timomodulina bovina	Incubados con timosina α-1 recombinante
20 – 29	16,20	8,10	6,20
30 - 39	20	10,70	8,10
40 - 49	24,10	9,25	10
50 - 59	22,55	8,70	5,20
60 - 69	20,70	4,10	4,40
70 - 79	15,30	2,70	1,30
	X : 19,80	X : 7,258	X : 5,866
	DE : ± 3,46	DE : ± 1,34	DE ± 3,02

Significación estadística : entre timoestimulina humana y bovina $p \leq 0{,}0001$.
entre timoestimulina humana y recombinante $p \leq 0{,}001$.
entre timodulina bovina y recombinante $p = 0{,}50$

TABLA 2

VALORES DE LA IL-4 EN EL SOBRENADANTE DEL CULTIVO CELULAR DE LINFOCITOS DE NO-ATOPICOS (en UI/ml).

Edades	Incubados con timoestimulina humana.	Incubados con timomodulina bovina	Incubados con timosina α-1 recombinante
20 – 29	4,10	2,20	3,15
30 – 39	5,20	5,40	2,90
40 – 49	5,10	4,70	2,50
50 – 59	3,70	2,20	1,20
60 – 69	2,10	2,00	0,80
70 – 79	0,80	1,50	0,20
	X : 3,50	X : 3,00	X : 1,791
	DE : ± 1,643	DE : ± 1,623	DE : ± 1,487

Significación estadística entre timoestimulina humana y bovina $p = 0{,}50$.
entre timoestimulina humana y recombinante $p = 0{,}10$.
entre timomodulina bovina y recombinante $p = 0{,}50$.

DISCUSION

Desde hace varias décadas que se conoce el papel crucial que desempeña el timo en la ontogenia y en la homeostasis del sistema inmunológico tal como se resumiera en la Introducción.

Desde que se sospechó que el timo podía desempeñar un papel "endocrino" se efectuaron numerosas investigaciones tendientes a identificar la posible "hormona" y así Metcalf (J.Cancer, 1956; 10: 442) encontró que los extractos (muy crudos por cierto) de la zona medular eran mucho más activos que los de la corteza, hallazgo experimental que concuerda con la naturaleza histológica de las 2 porciones tímicas.

Este autor demostró que un extracto acuoso termolábil de timo de rata era capaz de aumentar el número de linfocitos circulantes en ratas de poca edad.

Levey, Trainin y Clark (J.Natl.Cancer Int., 1963; 31 : 199) demostraron, por otra parte, que la administración de extractos tímicos de conejo a ratas adultas incrementaba la incorporación de precursores radioactivos en el ADN y proteínas a nivel de los ganglios linfáticos, hecho no lograble con la inyección de otros órganos linfoideos.

El período crítico durante el cual el timo influye en el desarrollo inmunológico debe situarse en la vida embrionaria y en el período perinatal inmediato. De hecho, numerosas experiencias clásicas así lo avalan pues la timectomía realizada en estas fases tiene consecuencias gravísimas en los animales de experimentación al igual que las deficiencias primarias (totales o parciales) en el ser humano condicionan cuadros clínicos de déficit de la inmunidad celular (T-dependiente) de indudable trascendencia aunque, en estos casos, los mecanismos pudieran ser más complejos e involucren a otros factores en su génesis. Por el contrario, esta intervención en la edad adulta no provoca grandes modificaciones (Miller (Nature (London), 1961; 191: 248), y, hasta en casos muy especiales (miastenia gravis con timoma) su resección induce mejorías clínicas indudables.

Los astrocitos y las células epiteliales tímicas parecen poseer un orígen común y elaboran un grupo de péptidos, transmisores, hormonas y citoquinas que funcionan como reguladores paracrinos y autocrinos.

El timo y las quimioquinas **TARC, TSLP y CTACK** son responsables de la atracción y el tráfico de los LTCD4-Th2 en la piel de los pacientes atópicos que sufren de eccema crónico y parecen cumplir un papel relevante en el mantenimiento de dicha afección con las modificaciones histológicas in situ que ello significa.

Burnet (Scient. Am, 1962; 206: 50) intentando resaltar lo más importante de lo tratado sobre el timo en un Simposio señaló que sus factores hormonales eran responsables de:

1.- la regulación de la linfopoyesis in situ; **2**.-el mantenimiento de la viabilidad del timocito que va a colonizar un órgano linfopoyético, y, **3**.- la estimulación de la linfopoyesis en los tejidos linfoideos con producción de plasmocitos que son los que sintetizan las inmunoglobulinas y de linfocitos pequeños responsables de la alergia tardía,

pero que era prematuro sostener que una misma hormona era capaz de ejercer todas estas funciones.

Así, trató de establecer una función timotrópica y otra linfotrópica , más con criterio pedagógico y con prudencia investigativa que con pruebas concretas de su hipótesis. Sin embargo, las interrelaciones (timo vs sistema endocrino) fueron sospechadas desde 1964 con los trabajos de Levey (Scient. Am., 1964; 211 : 66).

Se desconoce si el hipotálamo-hipófisis ejerce una influencia sobre el timo, en especial, durante la vida fetal. No obstante, la acción del ACTH y de los corticoesteroides es bien conocida. Estas hormonas producen en forma dosis dependiente inhibición del timo, y, es posible que la hidrocortisona tenga un papel regulador de la secreción tímica y de su actividad celulomisática. La inyección de cortisol produce un aumento de las inclusiones PAS-positivas y disminución del número de timocitos en mitosis.

Esta relación inversa también se observó en el último trimestre del embarazo; en cambio, durante el parto, hay una rápida caída de las inclusiones y de los corpúsculos de Hassall y un renacer de la actividad mitótica. Esto lleva a reflexionar que las inclusiones son depósitos de material secretado que estimularía la mitosis timocítica y que los corticoides inhiben su liberación, tal como, lo postularon Csaba, Toro y Bodoky (Z.Mikorsk-anat. Forsch., 1963; 69: 467.)

Según Szent-Gyorgy (Perspect.Biol.Med.,1964; 7 : 279) un factor humoral producido por el timo estimularía el crecimiento y retardaría la maduración sexual. Tanto los estrógenos como la progesterona y los andrógenos ejercen efectos inhibidores e involutivos sobre el timo, aunque la mayoría de las experiencias se desarrollaron con estrógenos. En animales irradiados, los estrógenos pueden retardar y potenciar la actividad timolítica de las radiaciones.

La acción inhibidora de las hormonas sexuales sobre el timo se realizaría a través de las suprarrenales, pero no se descarta cierta acción directa tal como se probó en animales a quienes se les había extraído la hipófisis y las adrenales. Vittadini (Medicina & Higiene,1966; 112 : 6.) demostró que en niños pequeños con hipertrofia tímica la estrogenoterapia inducía una rápida reducción del tamaño del timo.

Un hallazgo histopatológico de Damesheck (Ciba Foundation Symposium, London,1966) es la hiperplasia del timo en pacientes con tirotoxicosis lo cual fue corroborado en animales de experimentación al suministrarles tiroxina; ello podría significar que esta hormona tendría un efecto estimulante sobre el órgano. Ello no implica que el timo funcione como glándula de secreción interna autónoma, pero sí que varias hormonas podrían ejercer efectos positivos o negativos sobre su funcionamiento.

Así, mientras que la tiroxina tendría un efecto estimulante, los corticoides y la gonadotrofina exhibirían un efecto inhibidor. Las nuevas investigaciones acerca de un eje *hipotálamo-hipófiso-tímico* tendrían sustento sobre la base de experimentos realizados décadas atrás.

En varios trabajos se discute el condicionamiento Pavloviano de la respuesta inmune. Las ratas a las que se les administra sacarina como estímulo condicionado junto con el inmunodepresor ciclofosfamida como estímulo no condicionado (pero que en este caso se usa porque produce náuseas) se detectó más tarde que se condicionaban para

supresión inmunitaria con la sacarina sola. Esta observación llevó a una serie de experimentos en los cuales la inmunidad mediada por anticuerpos y por células se deprimieron por condicionamiento.

En un experimento inverso, se utilizó también el condicionamiento con éxito para reducir significativamente la dosis de ciclofosfamida que se requiere para controlar el lupus sistémico en ratones.

Más alejadamente, los mediadores de los mastocitos también se han podido liberar in vivo por estímulo condicionado a un olor en cobayos y a un estímulo audiovisual en ratas.

Este trabajo es la segunda presentación en nuestro país del empleo de "hormonas tímicas" humanas valorando su actividad sobre los linfocitos, tal como lo hicieron en su momento Bena y Mordoh (Medicina, Bs.Aires, 1980; 40: 5-10) sobre la síntesis del ADN de linfocitos periféricos de pacientes con cáncer no valorando en aquel momento la producción de citoquinas dada la carencia de los reactivos específicos correspondientes.

En este caso, planificamos puntillosamente el experimento habida cuenta de los datos discordantes de la bibliografía acerca de la utilidad o no de los tratamientos con factores u hormonas tímicas de cualquier orígen, generalmente animal, en las enfermedades atópicas. [13-14-15-16-19-20-21-22-23].

Al compararse los hallazgos entre los diferentes grupos de linfocitos se destaca que los controles no-atópicos tratados con la timoestimulina humana mostraron una producción sostenida de IL-4 (3,50 UI/ml , DE ± 1,643) con un descenso paulatino hacia los pacientes de edad provecta (grupo de 70 – 79 años), lo cual no resulta una novedad con respecto a los hallazgos de la literatura médica, y del prejuicio sobre la involución tímica. Estos mismos linfocitos controles tratados con timomodulina bovina presentan un comportamiento muy parecido al anterior con un promedio productivo de IL-4 de 3,00 UI/ml con un DE ± 1,623, y un descenso no tan marcado con el avance de los años. Por su parte, el empleo de timosina-α1 parece ser el menos relevante en la síntesis de IL-4 pues se logra un promedio de 1,791 UI/ml con un DE ± 1,487 y el valor mínimo en el grupo de 70-79 años, que obligaría a valorar la liberación de otras citoquinas linfocitarias ante su empleo farmacológico tan promocionado en infecciones virales crónicas (hepatitis B y C, HIV) y en neoplasias.

Cuando se analizan los resultados obtenidos en el grupo de atópicos, se valora que espontáneamente estos linfocitos producen más IL-4 que, los controles aún a edades avanzadas, lo cual es coherente, con la condición de atopía de los linfocitos donantes, y, curiosamente, la posibilidad de la capacidad de reacción independiente de la edad. Al comparar los grupos no atópico y atópico estimulados con timoestimulina humana se detectó una significación con una $p \leq 0.00001$, lo cual ratifica la notable estimulación de la "hormona tímica" sobre los linfocitos de los atópicos medida en función de la producción de IL-4. La comparación entre los 2 grupos al ser estimulados con timomodulina bovina la significación de la $p \leq 0.001$, y al emplear timosina-α-1, la p fue de $\leq 0,05$. O sea que todas las hormonas empleadas indujeron una liberación de IL-4 aunque la más notoria fue la de la **humana**, luego la bovina, y, por último, la timosina-α-1.

Todos estos hallazgos demuestran las propiedades linfoestimulantes de las "timoestimulinas" empleadas , no obstante, su parcial purificación y la valoración de otras acciones sobre los linfocitos humanos.

El objetivo de trabajar con una población de linfocitos de atópicos pretendió valorar su presunta utilidad en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, tal como algunos autores especularon en su momento, pero los incrementos de la IL-4 serían **contraproducentes** en dichos tratamientos por la mayor síntesis de la IgE sérica de los tratados con las consecuencias clínicas que se podrían presentar. El aumento del IFN-gamma con su gran importancia biológica, no parece contrarrestar los efectos negativos del incremento de la IL-4.

Estos datos concordarían con los de Lurie y su equipo que no encontró ningún beneficio al tratar a niños asmáticos atópicos (n = 40) con timulina, ya que otros autores habían encontrado valores séricos muy bajos de las "hormonas" y atribuyeron este hallazgo a la disfunción LTCD4-Th1 atribuida al proceso respiratorio.

De acuerdo a nuestros datos las timoestimulinas humana y bovina, y, en menor grado la recombinante favorecerían la funcionalidad LTCD4-Th2 lo cual es contraproducente, según Romagnani y su equipo, sobre el balance entre ambas subpoblaciones linfocitarias, que, por otra parte, la Inmunoterapia convencional con aero-alergenos permite corregir en la mayoría de los casos, como lo asevera el Informe de la OMS de 1998. (Allergy, 1998; 44 (53), 2-42.

La timoestimulina **heteróloga** fue probada en infecciones virales como el herpes-zóster, y, en reacciones graves a vacunas con virus atenuados, en las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea y el LES, en patologías neoplásicas acompañando a los fármacos citotóxicos y a las radiaciones, en la sarcoidosis, en la candidiasis crónica, en el síndrome de Di George, en el defecto de la nucleósido-fosforilasa y de ADA, en la reacción de injerto versus huésped, en el síndrome de Wiskott-Aldrich y en el SIDA, con resultados poco convincentes la mayoría de las veces con su aplicación. [24-25-26-27-28-30].

Como estos productos son proteínas heterólogas, su aplicación reiterada puede desencadenar cuadros clínicos correspondientes a los tipos **I** y **III** de Gell & Coombs, tal como lo documentamos en un paciente con herpes-zóster oftalmofacial en la época anterior a los fármacos antivirales (p.ej. aciclovir) que sufrió brotes de urticaria aguda con angioedema y rinohidrorrea profusa luego de la aplicación reiterada de timoestimulina **bovina**.

Presentó pruebas cutáneas positivas inmediatas al producto convenientemente diluído según técnica e IgE-RAST > de 0,35 PRU/ml contra dicho antígeno (dato no publicado), mejorando con tratamiento sintomático y supresión total del fármaco sospechoso. [55-56-57-58-59-60].

No obstante los hallazgos obtenidos, la purificación y mejor caracterización de estas "hormonas tímicas" podrían permitir conocer si alguna de ellas posee una actividad más específica sobre tal o cual citoquina o responde a un fenómeno general de respuesta del todo o nada.[17-18].-

Como se advierte, todos estos datos abren un panorama muy interesante en la revalorización del timo, y su presunta participación en mecanismos reguladores poco conocidos todavía. (33-34-35-36-37-38-39-40).

Por otro lado, se intentará vincular los hallazgos en el timo con la detección en los astrocitos de los mismos animales de las modificaciones de la GFAP o proteína gliofibrilar ácida y del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) como índice de su activación específica, tal como, se señaló en trabajos previos en el envejecimiento de ratas normales. (31,32,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54)..

BIBLIOGRAFIA

1.- Aiuti F. : Immunologic and clinical investigation on a bovine thymic extract. Pediat. Res., 1979; 13 : 797.

2.- Aiuti F., Businco L. : Effects of thymic hormones on immunodeficiency. Clin. Immunol. Allerg., 1983; 3 : 187.

3.- Aiuti F. : A placebo-controlled trial of thymic hormone treatment of recurrent herpes simplex labialis infection. Clin. Immunol. Immunopathol., 1984; 30 : 11.

4.- Alonso A. : Temas de Inmunoalergia. Tomos I al VI. Ed. CTM. Buenos Aires. 1998-2006.

5.- Ammirati P. : Immunoterapia con un estratto di timo bovino. Folia Allerg. Immunol. Clin., 1977 ; 24 : 195.

6.- Bernengo M.G. : Thymostimulin therapy in melanoma patients. Clin. Immunol. Immunopathol., 1983 ; 28 : 311.

7.- Bistoni F. : Enhancement of natural killer cell activity in mice by a thymic factor. Cancer Immunol. Immunother., 1984; 17 : 51.

8.- Boyum A. : Ficoll-Hypaque method for separating mononuclear cells from human blood. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1966; supp.77.

9.- Bradford M.M. : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem., 1976 ; 72 : 248.

10.- Caputo G. : Effect of a thymic extract in a case of angioimmunoblastic lymphadenopathy. Haematologica, 1982 ; 67 : 64.

11.- Consolini R. : Primary thymic endocrine failure in HIV-1 infected children. Pathobiology, 2000 ; 68 : 251.

12.- Daddi G. : A thymic hormone in pneumology. Ind. J. Tuberc., 1984 ; 31 : 78.

13.- Davies E. : Treatment of cell mediated immunodeficiency with calf thymic hormone. Pediat. Res., 1982; 16 : 573.

14.- Falchetti R. : Pharmacological and biological properties of a calf thymus extract. Drug Exp. Clin.Res., 1977 ; 3 : 39.

15.- Filchakov F.V. : Mechanisms of inhibiting thymus endocrine function in tumor growth. Fiziol. Zh., 2003 ; 49 : 56.

16.- Franchi F. : La timostimolina nel trattamento del lupus eritematoso sistemico. Progr. Med., 1977 ; 33 : 893.

17.- Goldstein A.L. : Thymosins. Clin. Immunol. Allerg., 1983 ; 3 : 119.

18.- Goya R.G. : Thymus and aging. Gerontology, 2002 ; 48 : 325.

19.- Goya R.G. : Thymulin and the neuroendocrine system. Peptides, 2004 ; 25 : 139.

20.- Labunets I.F. : Age related characteristics of the thymus and adrenal cortex function in CBA mice immunized by T-dependent antigen. Fiziol Zh., 2005; 51 : 77.

21.- Labunets I.F. : The pineal gland´s peptides factors and the rhythms of functions of the thymus and bone marrow in animals during aging. Adv. Gerontol., 2004 ; 13 : 81.

22.- Laemmli U.K. : Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature, 1970; 277 : 680.

23.-Lauria F. : Effect of a thymic factor on T cells in B cell chronic lymphocytic leukemia.

Blood, 1984 ; 64 : 667.

24.- Lurie A. : Serum thymic hormone thymulin activity is normal in children with asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 1989 ; 84 : 386.

25.- Martelli M.F. : The in vivo effect of a thymic factor in Hodgkin disease. Cancer, 1982 ; 50 : 490.

26.- Merlino P.G. : Evidence for the direct action of thymulin on avian NKC. Dev. Comp. Immunol., 2001; 25 : 337.

27.- Playfair J. & Chain B. : Immunology at a glance. Blackwell Ed., (London), 2005.

28.- Santarelli L. : Reduced thymulin production during occupational exposure to lead. G. Ital. Med.Lav.Ergon., 2005; 27 : 68.

29.- Savino W. : Abnormal thymic microenvironment in insulin-like growth factor II transgenic mice. Neuroimmunomodulation, 2005 ; 12 : 100.

30.- Trainin N. : Biochemical and biological properties of THF in animal and human models. Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 332, Ed. H. Friedman, 1979.

31.- Vanzani M.C., Caccuri R., Iácono R., Alonso A.,Berría M.I. : Acerca de la astrocitosis espontánea y de su componente proliferativo en curso del envejecimiento. Medicina (Bs.Aires), 2001; 61: 699.

32.- Vanzani M.C., Iácono R., Alonso A., Berría M.I. : Análisis cuantitativo de la expresión del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) en cultivos astrocitarios a largo tiempo. Medicina (Bs.Aires), 2004; 64 : 678.

33.- Wada S. : Improved ELISA to measure thymosin alpha 1. Int. J. Immunopharmacol., 1988; 10 : 795.

34.- Wara D.W. : Thymic hormones in primary immunodeficiencies. Clin. Immunol.Allerg., 1983; 3 : 169.

35.- Cuéllar A. : Linfopoyetina estromal timica : regulación de la respuesta inmune y la enfermedad alérgica. Universitas Scientiarum, 2007 ; 12 (1) : 5-13.

36.- Naranjo P. : "Timo, inmunición y alergia", Ed. Universidad de Quito.- Ecuador.- 1969.-

37.- Ziegler S.F. : Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. Nat. Immunol., 2006 ; 7 : 709-714.

38.- Zhou B. : Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. Nat. Immunol., 2005; 6 : 1047-1053.

39.- Yoo J. : Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. J.Exp.Med., 2005 ; 202 : 541-549.

40.- Watanabe N. : Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. Nat. Immunol., 2004 ; 5 : 426-434.

41.- Watanabe N. : Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+ CD25+ regulatory T cells in human thymus. Nature, 2005; 436 : 1181-1185.

42.- Wang Y.H. : Maintenance and polarization of human Th2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. Immunity, 2006 ; 24 : 673-675.

43.- Urashima M. : Gene expression profiles of peripheral and cord blood mononuclear cells altered by thymic stromal lymphopoietin. Pediatr. Res., 2005 ; 57 : 563-569.

44.- Stock P. : Induction of T helper type 1 like regulatory cells that express Foxp3 and protect against airway hyperreactivity. Nat. Immunol., 2004 ; 5 : 1149- 1156.

45.-Soumelis V. : Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat. Immunol., 2002 ; 3 : 673-680.

46.- Rimoldi M : Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. Nat. Immunol., 2005 ; 6 : 507-514.

47.- Ito T. : TSLP activated dendritic cells induced an inflammatory Th2 cell response through OX40 ligand. J. Exp. Med., 2005 ; 202 (9) : 1213-1223.

48.- Reche P.A. : Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. J.Immunol., 2001 ; 167 : 336-343.

49.- Gray D.H. : Controlling the thymic microenvironment. Curr. Opin. Immunol., 2005 ; 17 : 137-143.

50.- Jameson S.C. : Maintaining the norm : T cell homeostasis. Nat. Rev. Immunol., 2002 ; 2 : 547-556.

51.- Lanzavecchia A. : Understanding the generation and function of memory T cell subsets. Curr. Opin. Immunol., 2005 ; 17 : 326-332.

52.- Levin S.D. : Thymic stromal lymphopoietin : a cytokine that promotes the development of IgM+ B cells in vitro and signals via a novel mechanism. J. Immunol., 1999 ; 162 : 677-683.

53.- Liu Y.J. : Thymic stromal lymphopoietin : master switch for allergic inflammation. J. Exp. Med., 2006 ; 203 : 269-273.

54.- Bach J. : Biochemical characterization of a serum thymic factor. Nature, 1977 ; 266 : (5597) : 55-57.

55.- Hadley A.J. : Thymulin stimulates corticotrophin release and cyclic nucleotide formation in the rat anterior pituitary gland. ,1997 ; Neuroimmunomodulation, 4 (2) : 62-69.

56.- Dardenne M. : Role of thymulin or its analogue as a new analgesic molecule. Ann.N.Y.Acad. Sci, 2006 ; 1088 : 153-163.

57.- Wade S. : Thymulin (Zn-facteur thymique serique) activity in anorexia nervosa patients. Am.J.Clin.Nutr., 1985 ; 42 (2) : 275-280.

58.- Alonso A.: "Fundamentos de Alergia para el Médico General", Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1996.

59.- Alonso A., Albónico J.F., Mouchián K., Pionetti C.H., Varela M.R. : "Alergia atópica", Ed. H. Macchi, Buenos Aires, 1987.

60.- Alonso A., Pionetti C.H., Rodríguez S.R., Regueiro M.R., Mouchián K., Albónico J.F. : Efecto de las hormonas tímicas sobre la síntesis de IL-4. Prensa méd argent., 2011 ; 98 : 133-139.

"UNA PLAGA CITADINA OLVIDADA: LOS MURCIÉLAGOS"

Angel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F. Albónico y Santiago R. Rodríguez.
Div. Alergia & Inmunología.- Hospital de Clínicas.-UBA.- SCA.- ANCBA.-

Resúmen: Los murciélagos son mamíferos vertebrados que pululan en la Ciudad de Buenos Aires y se estima una población de 4 animales por habitante. Son portadores de varias enfermedades importantes y hasta de empeorar las condiciones respiratorias de enfermos crónicos. En el campo cumplen una interesante función pues se alimentan de insectos que son perjudiciales para las siembras. El guano puede ser útil en el abono de la tierra por el aporte de carbono y nitrógeno. Se exponen los peligros y los cuidados que se deben tener en la Ciudad de Buenos Aires ante la invasión de estos quirópteros en los taparrollos de las habitaciones asi como en todas las oquedades de muros, árboles, grietas, etc.
Palabras clave : enfermedades graves; taparrollos; oquedades; peligrosidad.

Summary : Bats are flying vertebrates that occupy our houses in the frame of the windows and that their feces, urine and/or skin-hair act as potent antigens to aggravate respiratory illnesses.
Key words : Bat feces; urine and hair; pulmonary illness; histoplasmosis; rabies.

INTRODUCCION

Los murciélagos pertenecen al órden Chiroptera, que en latín, significa animales con "manos en forma de alas". Son mamíferos vertebrados, o sea, que poseen glándulas mamarias, piel cubierta de pelo, y cuyas crías nacen vivas de la madre tras un período de gestación variable y que al nacer se alimentan de leche materna. Constituyen el grupo de mamíferos más disperso después de los roedores, con 1200 especies diferentes. Viven en todos los continentes, excepto en la Antártida. Son capaces de volar pues su cuerpo está anatómicamente diseñado para hacerlo. Las alas, que son realmente sus manos, poseen dedos alargados –excepto el pulgar- cubiertos por una membrana llamada patagio, formada por 2 capas de piel que recubren una capa central de fibras musculares, vasos sanguíneos y fibras nerviosas.

Existen 2 grandes grupos dentro de los Chirópteros : los **megaquirópteros** y los **microquirópteros.** Los primeros o **Pteropodidae** se dividen en 2 subfamilias, 42 géneros y 175 especies siendo los más grandes de hasta 1.80 m de envergadura. Poseen ojos muy desarrollados, son frugívoros y habitan Africa, Asia y Oceanía, donde el clima es tropical o subtropical. El ejemplo típico es el llamado "zorra voladora" o **Pteropus giganteus**. El otro suborden es el de los microquirópteros, que habitan en todos los ecosistemas y que con gran diversidad evolutiva y adaptativa llegan a 1200 especies en todo el mundo. Viven en lugares cerrados y obscuros tales como cuevas, grietas, árboles, oquedades de paredes y riscos, y, habitualmente en casas y edificios abandonados, minas, campanarios de iglesias, diques y puentes. [1-2-3]

Modernamente, se han adueñado de los taparrollos de los edificios de los departamentos de las grandes ciudades, y en Buenos Aires, constituyen una de las tantas plagas que asolan nuestro devenir diario (v.g. palomas, ratas y murciélagos).

Los murciélagos poseen ojos y oídos adaptados al vuelo nocturno, y no son ciegos como se cree, pero tienen una visión disminuida. Su oído es muy importante ya que poseen un complejo de ecolocación en cuyo principio se basó el invento del **sonar,** y a su vez, de la ecografía, que consiste en enviar señales sonoras de alta longitud de onda que rebotan en los objetos, y que al regresar al murciélago son captadas por derivados epiteliales especializados de sus orejas y rostro, que se traducen e interpretan en su cerebro formando una imagen del ambiente físico, y así guiarse sin golpearse contra las paredes o contra ellos mismos. (Todo ello gracias a los experimentos originales de Spallanzani (1793), Hartridge (1920) y Griffin (1938). [4-5]

De igual manera, este sistema les resulta muy útil para localizar a sus posibles presas, determinando tamaño, forma, velocidad y textura, todo ello mientras vuelan. Su tamaño varía desde los 30 mm de longitud y 2 g de peso en el más pequeño (Craseonycteris thonglongyai) hasta el más grande (Acerodon jubatus) con 1,5 m de envergadura y 1,2 kg de peso.

Se alimentan de **insectos**, flores, néctar, frutos, y tan sólo el 1% come ranas, roedores, peces y aves y otros pequeños vertebrados. En América Latina, tan sólo 3 especies se alimentan de sangre del ganado, aves de corral, reptiles e incluso humanos. El vampiro común o **Desmodus rotundus** posee potentes activadores plasminógenos en su saliva que conducen a la lisis rápida de los coágulos sanguíneos, y que, han dado motivo para la investigación básica y aplicada de sus propiedades trombolíticas en el infarto agudo del miocardio, el accidente cerebro-vascular y la embolia pulmonar. Uno de los principales beneficios ecológicos que aportan estos mamíferos voladores es el control natural de las plagas de insectos. Un solo murciélago puede comer hasta 1000 mosquitos por hora. Una colonia de 20 millones de individuos puede consumir en una noche hasta 10 toneladas de insectos lo cual significa la salvaguarda de millones de hectáreas de campos de cultivo. También pueden ser útiles en la eliminación de mosquitos vectores de enfermedades, pero al mismo tiempo diseminar otras producidas por **bacterias** (Leptospira spp.), **hongos** (Histoplasma capsulatum) y **parásitos**. En nuestro país, no existen muchos estudios sobre la transmisión de infecciones de murciélagos a humanos aunque el grupo de virus zoonóticos más importante relacionado

con quirópteros es el de los lisavirus que pertenecen a la familia Rhabdoviridae, y en la que se halla el virus de la rabia, que fue aislado de muchas especies de murciélagos insectívoros, frugívoros y hematófagos en el mundo entero. Si bien los roedores se consideran la fuente principal de infección por hantavirus en humanos, la transmisión de humano a humano de un linaje del **ANDV** (virus de los Andes, un nuevo tipo de hantavirus) fue demostrada. Desde 1997, en Argentina, Chile y Uruguay, se describieron casos asociados al **ANDV**, y relacionados con roedores aunque los murciélagos podrían ser reservorios del virus, como fue detectado en Corea (1989-1992) en la especie **Eptesicus serotinus** en las biopsias de pulmón y riñón del mamífero. [6,7,8,9]

MATERIALES Y MÉTODOS. (I° PARTE)

Nuestro estudio se inicia con el **Tadarida brasiliensis**, ocupante habitual de nuestros taparrollos de ventanas citadinas, de características únicamente insectívoras que se ubica a lo largo de todo el país, con excepción de Chaco, Corrientes y Santa Cruz, posiblemente por razones climatológicas. Si bien el último caso de rabia urbana de Buenos Aires se había registrado en 1981, en febrero de 1991, una niña mordida en Barracas por un murciélago portador del virus de la rabia, alertó sobre la posibilidad de esta afección, que se resolvió satisfactoriamente.

Nuestro país integrante de la zona neotropical sudamericana posee 4 familias de murciélagos : los filostómidos, los molósidos, los noctiliónidos y los vespertiliónidos. Todas ellas suman 25 géneros con 57 especies, que son autóctonas, y, que, por suerte, sólo 2 son hematófagas, con importancia veterinaria sobresaliente y médica en segunda instancia, por ser transmisoras de la rabia paralítica o mal de las caderas del ganado y ocasionalmente humana. Estas 2 especies son el Desmodus rotundus y el Diaemus youngi habitantes de montes, praderas y bosques siempre cercanos a cursos de agua. En la provincia de Buenos Aires residen 13 especies que pertenecen a 3 de las familias citadas precedentemente. Dentro de los Phylostomidae se halla Glossophaga soricina; dentro de los Vespertilionidae se encuentran Eptesicus diminutus, E. furinalis, Histiotus montanus, Lasiurus blossevilii, L. cinereus, L. ega, Myotis albescens, M. levis, y, la familia Molossidae está representada por Eumops bonariensis, Mollosops temmnickii, Molossus molossus y **Tadarida brasiliensis.** Todas, excepto 3 de estas especies (E. diminutus, H. montanus y M. albescens) se han detectado en la ciudad de Buenos Aires. El Instituto Pasteur de la ciudad de Buenos Aires analiza los potenciales casos de rabia ocasionada por los murciélagos en la población humana. El último caso se diagnosticó en 1981 y como se señaló precedentemente en 1991, se produjo un nuevo e inesperado episodio, que motivó el estudio sistemático desde 1991 hasta 2005, de 1500 murciélagos, traídos por ciudadanos o por el personal del Instituto a pedido de aquellos desde viviendas que habían denunciado su presencia. La contaminación viral de estos mamíferos fue de un caso positivo por año, lo cual implica lo importante para la salud humana de los habitantes citadinos de esta plaga infectada, además de su

participación en el empeoramiento de la condición atópica del 20 % de los habitantes de Buenos Aires. Los ejemplares estudiados revelaron que el 91,25 % eran **Tadarida brasiliensis,** M.Molossuss el 5 %, L. cinereus y L. borealis con el 3,75 %, con un porcentaje del 3% de existencia del virus en las histopatologías de los 45 cerebros estudiados y de las glándulas salivales del animal infectado que lo transforma en un vector letal para todos. [(10)].

Glossophaga soricina es un murciélago nectarívoro que se alimenta de flores, pólenes y néctar, además de insectos , que habita en áreas húmedas, se refugia solo o en grupos, en cuevas, puentes, alcantarillas y viviendas humanas. Puede diseminar pólenes o estructuras polínicas provenientes de su digestión cuyo papel en la patología polínica de los humanos atópicos respiratorios debe ser develada. Otro patógeno ambiental que puede parasitar las heces de los murciélagos es el Histoplasma capsulatum. Este hecho, por analogía, fue descartado en la magnífica Tesis de Doctorado del Dr. Carlos Hugo Pionetti, sobre la antigenicidad de las heces de las palomas en colombófilos y en controles sanos. La histoplasmosis fue descripta por Darling en 1906, en un trabajador del Canal de Panamá, aunque el agente etiológico fue aislado por De Monbreun en 1936. Sin embargo, fue Emmons quien señaló la relación entre el hongo y el hábitat de ratas y murciélagos. En 1962, se aisló el Histoplasma de tejidos del murciélago, y a partir de entonces varios autores confirmaron la contaminación en estos mamíferos voladores. [(8-11-12)].

Si bien se estima que un 30-40% de la población de la Ciudad de Buenos Aires presenta respuesta inmune específica a la histoplasmina (prueba cutánea positiva de lectura tardía a las 48 horas), el ciclo biológico del hongo en el murciélago no ha sido estudiado detalladamente. Esto cobra singular importancia con el incremento de la población de sujetos inmunocomprometidos que serían más vulnerables a una histoplasmosis pulmonar y extrapulmonar a punto de partida de los murciélagos que habitan en taparrollos de sus ventanas o en lugares próximos a su hábitat.

En nuestros trabajos sobre la antigenicidad de las heces de los murciélagos (1998-2003), señalamos que una nueva plaga se había adueñado de los altos edificios y de las casonas de la ciudad de Buenos Aires. Estos mamíferos se ocultan en la caja del tambor de las persianas de las ventanas y allí permanecen durante el día para salir a buscar sustento durante la noche. Su orina, heces y pelos contaminan estos refugios y provocan un desagradable olor que invade las habitaciones humanas afectadas. [(11-12-13)].

Ante versiones de pacientes asmáticos atópicos que manifestaban cierto grado de empeoramiento en estas habitaciones, se decidió estudiar el papel de las heces de los murciélagos en el síndrome rinitis/asma de este grupo de enfermos. Para ello recogimos una muestra de heces (ver figura), orina, pelos y sangre de murciélago, y preparamos un extracto convencional (según Frugoni-Hansen) que se sometió al fraccionamiento cromatográfico por columna de Sephadex G-150. No se empleó la sangre del murciélago por los eventuales riesgos infectológicos. También se obtuvieron antisueros específicos de conejo anti-heces, anti-orina y anti-pelos para aplicar en las diversas técnicas serológicas. La electroforesis en SDS-poliacrilamida y la inmunotransferencia también fueron aplicadas a los diferentes antígenos y a sus antisueros. [(14)].

Estudiamos 81 pacientes atópicos (55 varones y 26 mujeres) con edades entre 28 y 60 años de edad y 30 controles sanos (20 varones y 10 mujeres) con edades entre los 22 y 34 años de edad, con pruebas intracutáneas de heces, orina y pelos de murciélago, y, también en sus sueros se determinó la presencia de una IgE específica (RAST) para cada antígeno. El fraccionamiento por columna de cada uno de ellos, reveló un único pico proteico con un alto contenido de hexosas y las técnicas serológicas mostraron la existencia de anticuerpos IgG específicos en el modelo animal. No se constataron reacciones cruzadas con otros antígenos como el suero , el pelo y la caspa de las ratas, y las heces de las palomas. Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata fueron positivas en un 29.78 % con las heces del murciélago y en un 21,27 % con el pico proteico con una correlación con el RAST-IgE anti-heces de murciélago del 83,94 %. La orina y los pelos revelaron un 22% y un 19%, respectivamente, de pruebas positivas mayores de 5 mm en el eritema-pápula intracutáneo en la piel del brazo. Los habitantes de los edificios altos revelaron un título mayor que los de las casonas viejas, aunque el número de casos es reducido y, por ende, estadísticamente discutible. [15-16-17].

El SDS-PAGE reveló 13 bandas diferentes entre los 29 kDa y los 116 kDa con una inmunotransferencia significativa entre los 45 kDa y 66 kDa. Las proteínas séricas del murciélago impidió valorar una presunta participación en el fenómeno de hipersensibilidad, aunque otros pueden ser los factores presentes en las heces que induzcan en los atópicos la síntesis de una IgE específica. Habiendo demostrado previamente que las heces de los murciélagos (**BAT**) eran capaces de generar anticuerpos específicos IgG e IgE tanto en los animales como en los humanos atópicos con enfermedad respiratoria al igual que una típica neumonitis por hipersensibilidad en cobayos aerosolizados con **BAT** intentamos analizar si el o los antígenos responsables pertenecían al grupo de las proteasas, tal como sucede con otros alérgenos, como por ejemplo, los ácaros y los blátidos. [18].

Para ello, el **BAT** fue estudiado por medio del SDS-PAGE, Western-blot y gelatinolisis con y sin el empleo de inhibidores específicos de las proteasas, tales como, el E-64 (L-trans-epoxy-succinylleucylamido(4-guanidino)-butano), el TLCK (tosyl-lysyl-chloro-methyl-cetona), el TPCK (tosyl-fenil-alanyl-chloro-metil-cetona), el PMSF (fenil-metil-sulfonil-fluoride), la leupeptina, la orto-fenantrolina y la pepstatina-A. Una vez comprobada la actividad proteásica y la gelatinolisis se destacó la presencia de 6 a 8 bandas entre los 21 y los 97 kDa con un patrón proteolítico con una mayor actividad a pH 8,5 y con una gelatinolisis altamente sensible al TLCK y al PMSF revelando su posible actividad de serina-simil-tripsina. Por los Western-blots se detectó que las bandas de 21 y de 40 kDa eran reactivas con los sueros humanos de atópicos respiratorios y la anti-IgE lo que lleva a correlacionar las actividades proteásica y gelatinolítica del **BAT** con su alergenicidad. [19-20] Luego de incubar linfocitos de sujetos atópicos y no-atópicos con un extracto de heces de murciélago (murcielaquina) y su pico proteico obtenido por una columna de Sephadex G-150, los valores de la IL-4 fueron superiores en los cultivos de los linfocitos de los atópicos lo que se presume vinculado con la producción de rinitis/asma en ellos. [41].

Por otro lado, Kern, en 1921, observó que los pacientes con asma y rinitis presentaban pruebas cutáneas positivas con el extracto de polvo obtenido de las propias casas de los pacientes. Voorhorst, en 1964, descubrió que la actividad alergénica en el polvo de la casa se debía principalmente a los ácaros **Dermatophagoides pteronyssinus** y **Dermatophagoides farinae**. Ohman, en 1974, purificó el primer alérgeno de interior, Fel d 1, en el gato, Felix domesticus. En 1980 se purificó el primer alérgeno de los ácaros del polvo, **Der p 1**, del **D. pteronyssinus**, como el anterior, con anticuerpos monoclonales. Thomas y colab., clonaron el **Der p 1**, y obtuvieron su secuencia completa, lo que reveló su homología con cisteín-proteasas. [21-22-23].

En varios estudios se sugirió que la exposición a endotoxinas en los primeros años de vida era un factor protector para el desarrollo de las sensibilizaciones y del asma. No obstante, una vez que el paciente se ha sensibilizado y tiene asma, la exposición a las endotoxinas y a los (1-3) β D- glucanos constituyen un factor de riesgo para las exacerbaciones de los síntomas de asma. Los ácaros domésticos producen potentes alérgenos que desencadenan síntomas respiratorios y cutáneos en personas genéticamente predispuestas. El porcentaje de población sensibilizada a los ácaros en las zonas de clima tropical puede llegar hasta un 30 %. Se han descrito más de 40.000 especies de ácaros, pero las vinculadas con la patología alérgica no superan las 25. Los más relevantes son los que se hallan en los domicilios y que pertenecen a la familia Pyroglyphidae, que incluye a los géneros Dermatophagoides y Euroglyphus. Los ácaros pertenecen al Phylum Artropoda, y, por lo tanto, presentan patas articuladas y el cuerpo dividido en regiones y revestido por una cutícula rígida endurecida por quitina. Se clasifican en 2 subphylum : mandibulados (crustáceos, miriápodos e insectos) y quelicerados (arácnidos, pignogónidos y merostomados). Los arácnidos se clasifican en varias subclases, entre ellos, ácaros, escorpiones y aracneidos o arañas. El cuerpo de los ácaros está cubierto de unas prolongaciones o setas o pelos, que contienen una sustancia fotorreceptora, la actinoquitina. [24-25-26-27].

Las especies con interés por su papel en la patología alérgica pertenecen al orden Astigmata y sólo 3 de las 11 superfamilias que lo componen son las responsables de los problemas alérgicos: **Pyroglyphoidea**, **Acaroidea** y **Glycyphagoidea**. La superfamilia Acaroidea está compuesta por **4** familias, de las cuales tienen interés Acaridae y Suidassidae. La primera tiene 79 géneros siendo los más importantes, Acarus, Tyrophagus y Aleuroglyphus. A la familia Suidassidae pertenece Suidasia medanensis que abunda en el Caribe. [28-29].

Los ácaros tienen un tamaño aproximado de 100 a 300 micras. El cuerpo está dividido en 2 regiones, el prosoma y el opistosoma. Presentan dimorfismo sexual teniendo las hembras mayor tamaño que los machos. Con un tracto digestivo desarrollado producen bolitas fecales esféricas (10-40 micras) que son la fuente principal de alérgenos. Se alimentan de las escamas humanas, hongos, fragmentos de insectos, vegetales y otros ácaros. El ciclo vital consiste en 5 estadíos (huevo, larva, protoninfa, trioninfa y adultos), completando su desarrollo en 2-6 semanas. Una hembra puede poner hasta 250 huevos y los adultos pueden vivir hasta 150 días.

El ciclo del **Dermatophagoides pteronyssinus** de huevo a adulto dura 122 días a 16°C y 75 % de humedad relativa mientras que a 35 °C sólo tarda unos 15 días. Los ácaros causantes de alergia en el hombre se localizan en 2 hábitats diferentes : viviendas y almacenes. Los primeros se denominan ácaros domésticos o del polvo de casa y son mayoritariamente Pyroglyphidae. Se alimentan de restos de piel muerta del hombre (escamas) y habitan preferentemente los dormitorios, colchones y muebles revestidos de tela. La determinación de alérgenos mediante anticuerpos monoclonales permitió demostrar que lo niveles críticos para sensibilizar están en 2 mcg/g de polvo para los alérgenos del grupo 1 de Dermatophagoides mientras que las cifras superiores a 10 mcg/g de polvo indican un riesgo elevado para sufrir asma. La detección de guanina es un método alternativo para estimar la cantidad de alérgeno de los ácaros en el polvo dado que esta purina es el principal producto nitrogenado en sus heces. [30]

En la especie **Dermatophagoides pteronyssinus** se han descripto 17 alérgenos, desde Der p 1 hasta Der p 11 y desde Der p 14 hasta Der p 19. Los alérgenos de los grupos 12 y 13 se han descripto en otras especies (Acarus siro y Blomia tropicalis). Los alérgenos con actividad enzimática pertenecen a los grupos 1, 3, 4, 6, 8, 9, 15, 18 y 19 del **Dermatophagoides pteronyssinus.**

El **grupo 1** son glicoproteínas de 25 kDa del tipo cisteín-proteasa, como la papaína, bromelina y catepsina. A este grupo pertenecen Der p 1, Der f 1 y Eur m 1. Están en el aparato digestivo y se concentran en las partículas fecales. Su ADN fue clonado y sintetiza una proteína de 223 aminoácidos. Altera el epitelio respiratorio lo cual facilita el acceso del alérgeno a las células presentadoras. Escinde al CD23 de los LT y favorece la síntesis de IgE y al CD25 favoreciendo una respuesta Th2. El **grupo 3** lo componen el Der p 3, Der f 3 y Eur m 3 de 25 kDa con actividad de serin-proteasa (tripsina) y como los del grupo 1 son reconocidos por el 90 % de los pacientes atópicos. El **grupo 4** tiene a Der p 4 y Der f 4 con 56 kDa, homología con la amilasa y una frecuencia de unión a IgE del 25-45 %. El **grupo 6** tiene a Der p 6 y a Der f 6 con 25 kDa y actividad de serin-proteasa (quimiotripsina) y sólo lo reconocen el 38 % de los alérgicos. El **grupo 8** tiene al Der p 8 con 26 kDa , homología con la glutatión-S-transferasa de rata y ratón, y con un 25 % de homología con el Bla g 5 de Blatella germánica. El **grupo 9** posee al Der p 9 con 28 kDa y 3 isoformas reconocidas por más del 90 % de los atópicos. Es gelatinolítico y cruza con Der p 3 y Der p 6. El **grupo 15** tiene a Der f 15 con 98 kDa y es similar a la quitinasa de los insectos. Lo reconocen el 95 % de los atópicos y de los perros sensibilizados a ácaros. El **grupo 18** posee el Der f 18 con 60 kDa y es una quitinasa y el **grupo 19** tiene al Blo t 19 con 7,2 kDa , que es una quitinasa y sólo lo reconocen el 10% de los alérgicos.

Hay grupos que tienen actividad de unión a ligandos, y ellos son, el 2, 13, 14, 16 y 17. El **grupo 2** son proteínas no glicosiladas de 14 kDa, 129 aminoácidos y 6 residuos de cisteína. Tienen 88% de homología entre sí. Son reconocidos por el 80% de los atópicos. El **grupo 13** tiene a Blo t 13 con 15 kDa y gran homología con proteínas citosólicas que unen ácidos grasos. El **grupo 14** posee a Der f 14 de 190 kDa que es similar a la apolipoforina. El **grupo 16** posee a Der f 16 de 53 kDa y que es reconocida por el 35%

de los alérgicos y el **grupo 17** tiene a Der f 17 de 30 kDa y que es una proteína fijadora de calcio.
Otros grupos tienen actividad sobre el citoesqueleto, y, ellos son el 10 y el 11. El **grupo 10** corresponde a la tropomiosina de los ácaros que con 33 kDa involucra a Der p 10 y a Der f 10 presentando homología con otras tropomiosinas (crustáceos, moluscos, insectos y parásitos) siendo importantes en alergia clínica. El **grupo 11** es homólogo de la paramiosina del músculo de los invertebrados y se halla en Der f y en Blo t con 110 kDa. Finalmente, hay 3 grupos con actividad biológica desconocida aún que son el 5, 7 y 12. El **grupo 5** con 13 kDa y 113 aminoácidos se halla en Der p y en Blo t ; el **grupo 7** con 22 kDa se halla en Der p 7 y en Der f 7 y el **grupo 12** con 16 kDa es una quitinasa que se halla en Blo t 12. Los ácaros además de actuar como alérgenos del interior produciendo patología alérgica respiratoria y ocular, pueden hacerlo como trofoalérgenos (contaminando alimentos) y parasitando plantas (araña roja o Tetranichus urticae) induciendo rinitis/asma en trabajadores de invernadero. [31].

Objetivos de esta investigación.
Valorar en pacientes atópicos con el síndrome rinitis/asma que hubieren revelado hipersensibilidad a los antígenos de las heces de los murciélagos y a los ácaros del género Dermatophagoides pteronyssinus, si la hipersensibilidad probada a los primeros podría tener que ver con una sensibilidad encubierta a los antígenos de los segundos por haber éstos sido comidos por los murciélagos, digeridos y eliminados en sus heces contaminando el hábitat de los pacientes atópicos. [8-9-10-11-12-13].

MATERIALES Y METODOS. (II° parte)

1.- *Pacientes* : se estudiaron 20 sujetos atópicos con floridos antecedentes heredo-familiares que padecían el síndrome rinitis/asma, 13 mujeres y 7 varones, con edades comprendidas entre los 25 y 55 años, con una IgE sérica total promedio de 145 KU/L y que habían evidenciado empeoramiento sintomático en los dormitorios de sus viviendas o ante el polvillo habitacional de las mismas y pruebas cutáneas de reacción inmediata positivas mayores a 15 mm a los extractos de **Dermatophagoides pteronyssinus** y de **heces del murciélago** diluídos 1/100. La búsqueda de una IgE sérica monoespecífica en estos pacientes por medio de la técnica del ELISA resultó positiva para ambos antígenos con valores superiores a 0.35 PRU/ml (clase I). Por otro lado, un grupo control de 10 sujetos sin patología respiratoria o cutánea, sin antecedentes heredo-familiares de atopía, con una IgE sérica total promedio de 49 KU/L y con pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata a los antígenos estudiados totalmente negativas fueron seleccionados para el estudio. No pareció razonable la realización del ELISA control ante la situación clínica y bioquímica de estos sujetos.

2.- *Fraccionamiento por columnas* : tanto el extracto del ácaro **Dermatophagoides pteronyssinus** (provisto por Center Lab. Kit nº 6F-00762 de 5000 AU) como el de las **heces de murciélagos** fueron sometidos –separadamente- a un pasaje por columnas de Sephadex G-50 y de DEAE-celulosa para valorar su composición proteica e hidrocarbonada. Estas columnas eran de 10 mm x 460 mm la primera, y de 25 mm x 380 mm la segunda. En la primera elución se empleó un buffer de fosfato-ClNa 0,15 M a pH 8 y a 4° C, y, en la segunda, un buffer de fosfato de pH 8 con molaridades cambiantes entre 0.01 y 0.02. Los contenidos proteicos fueron determinados por absorbancia a 280 nm en un espectrofotómetro Metrolab y los azúcares a una absorbancia de 470 nm en idéntico aparato en comparación con una muestra testigo de galactosa y manosa (método del indol). [32-33].

3.- *Determinación cuantitativa de proteínas* : el método de Bradford se aplicó a cada uno de los extractos y de los picos más significativos obtenidos por los pasajes por las respectivas columnas para valorar su contenido en proteínas empleando como una solución estándar de control a la albúmina sérica bovina (ASB).

4.- *SDS-PAGE con gelatina* : minigeles de 10 x 10 cm cada uno y con un espesor de 1,5 mm se fabricaron con acrilamida al 10% siguiendo las pautas metodológicas de Laemmli, a los que le agregamos gelatina a una concentración final de 0,15 %. Los minigeles sembrados fueron sometidos a una corriente de 120 V durante 2 horas. Cuando el control de azul de bromofenol llegó al final de la corrida, ésta fue detenida y los geles fueron lavados 2 veces en agua destilada con Triton-X-100 al 0,1% durante 15 minutos cada lavado, siendo incubados luego a 37° C en un buffer MES (2-(N-morpholino) etano-ácido sulfónico a pH 6 , en Tris AcH 100 mM a pH 3,5 y en Tris ClH 100 mM a pH 8,5 siempre en presencia de dithiothreitol (DTT) al 0,5 mM. La reacción fue detenida y las proteínas remanentes fueron coloreadas con una solución de 0,25 de azul brillante de Coomasie R-250 en metanol-ácido acético-agua en las proporciones 5:1:5 (v/v/v) a la temperatura ambiente. Luego de una intensa decoloración con metanol al 20 % y ácido acético al 10%, las bandas activas se observan sin color sobre un fondo azul intenso que resalta las diferencias. A posteriori, los lavados y las incubaciones de los geles se hicieron con y sin el empleo de diferentes inhibidores de las actividades proteásicas y gelatinolíticas. [34].

Los inhibidores empleados fueron : el E-64 en 100 mM, el TLCK en 0,5 a 1 mM, el TPCK en 0,5 a 2 mM, el PMSF en 2 mM, la leupeptina en 100 mM, la orto-fenantrolina 1 mM y la pepstatina –A 100mM. Los pesos moleculares de las sustancias empleadas como marcadores proteicos de control fueron : la fosforilasa-b (97,4 kDa), la ASB (66 kDa), la ovoalbúmina (45 kDa), la anhidrasa carbónica (29 kDa), el inhibidor de la tripsina (21,5 kDa) y la lisozima (14,4 kDa). En otras corridas donde se valoró el efecto inhibidor de la actividad enzimática y gelatinolítica de los diferentes extractos, antes y después de las absorciones directas y cruzadas, se utilizaron : la alfa-2-macroglobulina

(180 kDa), la beta-galactosidasa (120 kDa), la fructosa-6-fosfokinasa (84 kDa), la piruvatokinasa (66 kDa), la fumarasa (55,3 kDa), la lactato-dehidrogenasa (43,6 kDa) y la triosa-fosfoisomerasa (30 kDa), que actuaron como patrones comparativos de las bandas obtenidas para estimar su peso molecular aproximado. Para valorar en cada extracto la presencia de una actividad enzimática previa a todos los demás experimentos se empleó la técnica del investigador argentino J. J. Cazzulo que emplea como sustrato una solución 0,3 mM de Bz-Pro-Phe-Arg-pNa (Bz-PFR-pNa). Todas las muestras empleadas en las corridas en los geles para valorar sus propiedades proteolíticas y/o gelatinolíticas no fueron reducidas (o sometidas a agentes reductores) ni calentadas antes de ser sembradas en los respectivos geles.

5.- *Western-blots* : todas las muestras tratadas o no con DTT, sometidas o no al calor, fueron corridas en un gel estándar de poliacrilamida al 10% en la presencia de dodecil-sulfato (SDS-PAGE), electrotransferidas a filtros o membranas de nitrocelulosa, lavadas por una hora en un buffer de Tris-solución fisiológica pH 7,6 conteniendo ASB al 2%, y luego, incubadas con los antisueros contra **Dpt** y **BAT** al 1/250, respectivamente, en el caso de aquellos generados en conejos, y al 1/10 en las ocasiones en que se utilizaron sueros humanos atópicos respiratorios. Luego de una incubación durante toda la noche, se lavaron las membranas por 3 veces y se volvieron a incubar, esta vez con una IgG de cabra anti-conejo al 1/3000 conjugada con fosfatasa alcalina, todas aquellas tratadas con los sueros de conejo, y, por otra parte, con una IgG de conejo-anti-IgE humana específica para cadena épsilon al 1/500 cuando se emplearon los sueros humanos atópicos respiratorios también conjugada con fosfatasa alcalina. Por fin, el revelado de la reacción se realizó con el NBT o nitro-blue de tetrazolio y con el 5-Br-4-cloro-3-indolil-fosfato (BCIP) lo cual coloreaba las bandas positivas que habían retenido a los anticuerpos y a su vez a los anti-anticuerpos marcados. [35].

6.- *Absorciones de los inmunosueros y ELISA* : un mililitro del suero del paciente atópico con demostrada sensibilidad al ácaro **Dermatophagoides pteronyssinus** y al **BAT** fue incubado a 37° C en un baño de María con un mililitro de extracto del **Dpt** 1/10 durante una hora, al cabo de la cual, el contenido se centrifugó a 500 r.p.m. durante 5 minutos y el sobrenadante límpido se trasvasó a un recipiente estéril y se guardó a -20° C, siendo rotulado como **suero A.** Similar proceder se realizó con otro mililitro del suero del mismo paciente, pero esta vez se incubó en idénticas condiciones con un mililitro del extracto de **BAT** 1/10, durante el mismo tiempo y repitiendo los pasos anteriores; este suero se llamó **suero B.**

Los sueros **A** y **B** fueron testificados por ELISA empleando como antígenos tanto el **Dermatophagoides pteronyssinus** como el extracto del **BAT**, por separado, para valorar si el procedimiento de absorción realizado previamente había modificado la cantidad de anticuerpos específicos anti-ácaro y anti-heces demostrados previamente a las absorciones. Estos sueros **A** y **B** también fueron sometidos a las técnicas anteriores (SDS-PAGE y Western-blots) para valorar la existencia o no de las bandas detectadas originariamente y antes de las absorciones respectivas, asi como, analizar si las pro-

piedades gelatinolíticas atribuidas a ambos extractos a diferentes niveles moleculares habían sufrido cambios significativos o permanecían iguales. [36-37]

RESULTADOS

1.- El fraccionamiento por columna de Sephadex G-50 del ácaro **Dermatophagoides pteronyssinus** reveló un gran pico proteico a 280 nm de densidad óptica entre los tubos 5 y 15, y tres de hexosas en los picos 15, 40 y 80 a 470 nm de densidad óptica. Al emplear una columna de DEAE-celulosa se observaron 4 picos proteicos en los tubos 20, 40, 80 y 150 mientras que, por su parte, la valoración de las hexosas arrojó la existencia de 5 picos a 470 nm de densidad óptica en los tubos 30,70,100,160 y 180, según la variación de la concentración del buffer empleado desde pH 8 hasta pH 6 y de 0.01 M hasta 0.2M que correspondían a 10.000, 6.000, 3.000, 1.500 y 4.000 mcg % respectivamente.

Por su parte, el fraccionamiento por columna de Sephadex G-150 del extracto de las **heces del murciélago** reveló un pico proteico entre los tubos 42 y 57 , siempre a 280 nm de densidad óptica. Idéntica columna reveló a 470 nm de densidad óptica la existencia de tres picos de hexosas en los tubos 10, 30 y 50, respectivamente, que correspondían a 8000, 9000 y 26.000 mcg% de glúcidos. (Figuras 4, 5 y 6). Un pasaje por columna de Sephacryl-S-200-HR de pelo o epitelio del murciélago mostró también un gran pico proteico con una concentración de 0.11 g/ml de proteínas lo cual lo convierte también en un poderoso alérgeno ambiental.

Como puede advertirse en esta primera determinación global, ambos extractos son ricos en **glucoproteínas** capaces de despertar una respuesta inmunológica tanto en animales como en el hombre, y, en los humanos atópicos, una muy específica a IgE. El SDS-PAGE , los Western-blots y la actividad gelatinolítica revelaron del extracto del ácaro **Dermatophagoides pteronyssinus** su mayor actividad entre las bandas comprendidas entre los 45 y 66 kDa, siendo dicha actividad directamente proporcional a la concentración del alérgeno, por ejemplo, 1,15 ; 1,30 y 4,6 mg, respectivamente.

Por otro lado, la menor actividad fue registrada en los 32 kDa. En un ensayo cuantitativo preliminar empleando como sustrato sintético cromogénico el Bz-Pro-Phe-Arg-pNa, el ácaro del polvillo habitacional exhibió una actividad de 2,7 U/min/mg, lo cual hace pensar que el ácaro posee una notable actividad proteásica con apetencia por la Arg en la posición 1, que podría ser el sitio del clivaje. El patrón de actividad proteolítica del ácaro fue analizado a 3 diferentes pHs (3,5; 6 y 8,5) siendo su mayor actividad a pH 6, la menor a pH 8,5 y ninguna actividad a pH 3,5. Los patrones de actividad logrados a pH 6 fueron similares tanto al emplear como buffer el Tris-AcH 100 mM o el MES 100 mM.

Una cantidad de 2,3 mg de proteína pura del ácaro fue cargada por canal de gel y sometida a la electroforesis; una vez que se cumplió el tiempo establecido y que la corrida se detuvo, el gel fue cortado en tiras y éstas incubadas con cada uno de los

inhibidores de las proteasas señalados con antelación por un espacio de 20 horas. Un número similar de tiras de la corrida del ácaro fueron usadas como controles al no ser incubadas con los inhibidores respectivos. El patrón total de actividad a pH 6 fue muy sensible al inhibidor TLCK mientras que el grupo de bandas comprendidas entre los 45 y 66 kDa al igual que el de 32 kDa mostraron un similar patrón de inhibición. Fueron completamente inhibidas por el E 64 y por el TLCK y parcialmente inhibidas por el TPCK y la leupeptina. Estos resultados sugieren que las proteínas del ácaro **Dermatophagoides** contienen peptidasas del tipo cisteína en su composición. Además se detectó una banda de alto peso molecular con actividad gelatinolítica que no podrá ser inhibida por ninguno de los inhibidores para cisteína, aspártico o métaloproteasas, pero si notablemente inhibida por el TLCK, con lo cual se podría concluir que esta banda pertenece al grupo serina, simil a la tripsina.

Cuando el extracto del ácaro fue separado por SDS-PAGE, transferido a las membranas de nitrocelulosa e incubado con los antisueros específicos de conejo anti-**Dpt** y anti-humanos de atópicos respiratorios y reincubados con los anti-anticuerpos respectivos en los Western-blots, las bandas con pesos moleculares aproximados a los 200 kDa, 110 kDa, 65 kDa, 60 kDa y 43 kDa mostraron reactividad positiva lo cual las involucra en la respuesta inmune específica contra los antígenos del ácaro **Dermatophagoides pteronyssinus** en los conejos y en el humano atópico.

Idénticos resultados se lograron al procesar a todas las muestras alergénicas con el agente reductor DTT (o sin él) sugiriendo que las uniones disulfuro estarían ausentes en las bandas inmunogénicas detectadas. Se podría asumir que en el extracto del ácaro la banda de 200 kDa por su gran actividad gelatinolítica estaría ligada con la capacidad inmunizante tanto en el modelo animal como en el humano. Se deja expresa constancia que no necesariamente una proteína sola compone cada banda identificada en el SDS-PAGE y en el Western-blot. Con relación al extracto de las heces del murciélago, una vez comprobada la actividad proteásica y la gelatinolítica se destacó la presencia de 6 a 8 bandas entre los 21 y los 97 kDa con un patrón proteolítico con una mayor actividad a pH 8,5 y con una gelatinolisis altamente sensible al TLCK y al PMSF revelando su posible actividad de serina-simil-tripsina. Por los Western-blots se detectó que las bandas de 21 y de 40 kDa eran reactivas con los sueros humanos de atópicos respiratorios y la anti-IgE lo que lleva a correlacionar las actividades proteásica y gelatinolítica del **BAT** con su alergenicidad.

En cuanto a las absorciones de los sueros humanos de atópicos respiratorios se observó que, un suero positivo por ELISA con título ≥ de 0.35 PRU/ml para ácaros al ser absorbido con ácaros reveló ser negativo en la ulterior determinación **(suero A)**. Este mismo suero al ser retestificado con **BAT** como antígeno reveló un ELISA positivo de 0.40 PRU/ml, lo cual sostiene la inhibición por el ácaro, pero la capacidad de detectar otros antígenos inherentes al **BAT**. Por el contrario, el llamado **suero B**, es decir ,aquel absorbido con **BAT** y retestificado tanto con ácaros como con **BAT**, apareció totalmente negativo. Estos hallazgos conducen a la presunción de que **BAT** contiene un alérgeno del extracto de los ácaros o bien comparten algún péptido que desaparece

en las absorciones y que se modifica en las pruebas de gelatinolisis. Por otra parte, los antígenos del **BAT** fueron testificados con un suero de conejo anti-Histoplasma capsulatum (gentilmente cedido por la Prof. Dra. Cristina Iovanniti) siendo todos negativos descartando la contaminación del animal.

DISCUSION

Curiosamente, muchos alérgenos poseen en su composición ciertas enzimas que podrían facilitar un sinnúmero de procesos biológicos naturales. En el caso especial de nuestros pacientes atópicos, estas enzimas demostradas en algunas familias de pólenes anemófilos y de extractos de insectos podrían desempeñar un papel muy activo sobre la mucosa respiratoria para "anidarse" en ella o para interactuar con las células de la misma teniendo para si ciertas ventajas biológicas que posibiliten su supervivencia.

Desde la fosfatasa ácida de los pólenes en las Gramíneas hasta los más recientes hallazgos sobre las proteasas de algunos insectos, varios autores han señalado la presunta importancia de estas enzimas en la génesis de la enfermedad respiratoria y en la producción de anticuerpos específicos. Estudios anteriores identificaron a una novel serina-proteasa con actividad alergénica en el ácaro **Dermatophagoides pteronyssinus**. Empleando inhibidores específicos de clase y cromatografía de afinidad para determinar los sitios activos, se halló que en la actividad proteolítica del Der p 1 perteneciente al grupo I de los alérgenos del ácaro del polvillo habitacional, parece influenciar notablemente la capacidad antigénica de los ácaros confirmando que este grupo exhibe una actividad combinada de los tipos cisteína-serina-proteasa.[38-39]

Al utilizar la insulina B como sustrato, estas actividades de cisteína-serina proteinasa del Der p 1 mostraron sus preferencias por el ácido glutámico y la arginina, respectivamente, en la posición 1. En nuestros extractos, encontramos peptidasas que clivan al sustrato sintético en el aminácido Arginina, lo cual hace pensar que podrían pertenecer a los grupos de cisteína, serina o a ambos simultáneamente.

Los extractos de los ácaros del polvillo habitacional **Dermatophagoides pteronyssinus** y **farinae** (éste último estudiado por nosotros en 1980) contienen una gran variedad de enzimas entre los 25 y los 30 kDa, que son serina-proteasas, de las características de la tripsina, quimiotripsina y simil-elastasa. Las proteasas han sido acusadas de un incremento de la permeabilidad vascular, de una liberación masiva e inespecífica de ciertas citoquinas de bajo peso molecular y de una amplificación de los fenómenos celulares de la transmigración endotelial. Además de estos hechos muy trascendentes en la génesis y mantenimiento de una inflamación alérgica, estas proteasas son también inmunogénicas por ser proteínas heterólogas de estructura fisicoquímica compleja y en ocasiones con una tridimensionalidad difícil de analizar, todo lo cual, las convierte

en agentes que incrementan la agresión tisular, y, por ende, la signosintomatología del paciente atópico a su merced.
El Der p 5 y el Der f 5 fueron aislados de cultivos de ácaros con un peso molecular aproximado de 25 kDa al utilizar SDS-PAGE bajo condiciones reductoras y con un peso molecular aproximado de 27 kDa luego del pasaje por columna de Sephadex G-75, y luego ambos sometidos a diversos inhibidores específicos de la actividad proteásica demostraron pertenecer a la familia de la quimiotripsina-simil-serina.
El clonado y secuenciación del grupo 6 de los alérgenos del ácaro Dermatophagoides pteronyssinus demostró poseer la tríada Hys-Asp-Ser de las serinas-proteasas con un peso molecular aproximado de 24,9 kDa y un 37% de identidad con la tripsina del alérgeno Der p 3 de dicho ácaro. Por otra parte, el Der p 9 fue aislado y caracterizado como una serina proteasa colagenolítica de 23 kDa. En nuestro extracto de **Dermatophagoides pteronyssinus** detectamos una importante actividad gelatinolítica en una banda comprendida entre los 45 y 66 kDa y una actividad menor en los 32 kDa, siempre a un pH de 6. Al analizar el efecto de los inhibidores específicos de las proteasas se puede concluir que en este antígeno predominarían las cisteína-peptidasas. Con el Western-blot se observaron bandas reactivas en los pesos moleculares aproximados a 200, 110, 65 y 43 kDa, aunque la primera (la de 200 kDa) resaltó la mayor antigenicidad frente a los antisueros de los atópicos, que no podía ser inhibida mediante los inhibidores empleados excepto por aquel específico para las serinas similares a la tripsina (el TCLK). De lo expuesto se asume que el **Dermatophagoides** posee 2 tipos diferentes de peptidasas (cisteína y serina) lo cual le confiere una notable actividad inespecífica (como moléculas enzimáticas) y específicas (como antígenos diversos y de intensa actividad inmunogénica).[40]
Los experimentos de absorción de los sueros de atópicos respiratorios con pruebas cutáneas positivas al **Dermatophagoides** y al extracto de **BAT**, al igual que, poseedores de IgE-ELISA positiva ≥ 0.35 PRU/ml, para ambos antígenos resultaron muy importantes al lograrse la anulación de la positividad al incubar con **Dermatophagoides** y volver a retestificar con el mismo persistiendo aún la positividad frente al **BAT**, pero ocurriendo lo contrario al incubar con **BAT** y lograr la negativización de todas las pruebas IgE-ELISA posteriores con ambos antígenos. Si bien la absorción es específica para cada uno de los alérgenos sensibilizantes debe tenerse en cuenta que **BAT** es una mezcla más compleja de antígenos entre los cuales podría estar representado algún epitope o determinante alergénico del **Dpt** y así ser uno de los responsables de la hipersensibilidad bioquímica y clínica. La anulación de algunos aspectos de la gelatinolisis del **BAT** con la absorción por **Dpt** intentan reforzar la hipótesis del presente trabajo que sostiene que en las heces del murciélago hay un determinante antigénico (proteásico/gelatinolítico) que está presente en el **Dpt**, o que, por otro lado, ambos antígenos comparten un epitope, que, por su naturaleza, y no por ingesta del mamífero estaría presente en ambos (¿tropomiosina?).

BIBLIOGRAFIA

1.- Suárez Alvarez R.O. : Posible dispersión de patógenos de importancia médica por murciélagos que habitan nichos asociados a zonas urbanas. Bol.Asoc.Arg.Microb., 2011; 194 : 9-13.

2.-Bárquez R.M. : Guide to the bats of Argentina. Special publication of the Oklahoma Museum of Natural History. University of Oklahoma. Norman, 1993; 1-119.

3.- Canteros C.E. : Primer aislamiento de Histoplasma capsulatum de murciélago urbano Eumops bonariensis. Rev Argent Microbiol, 2005 ; 37 (1) : 46-56.

4.- Constantine D.G. : Health precautions for bat researches, In T.H.Kunz (ed.), Ecological and Behavioral Methods for the Study of Bats, London: Smithsonian Institution Press, 1988 ; 491-528.

5.- Dohmen F.G. & Beltrán F. : Asilamiento de virus rábico en glándulas salivales de murciélagos insectívoros. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 2009; 28 (3): 987-993.

6.- Kim G.R. : A new natural reservoir of hantavirus : isolation of hantavirus from lung tissues of bats . Arch. Virol., 1994; 134 (1-2) : 85-95.

7.- Vaccaro O.B. : Quirópteros de la ciudad de Buenos Aires y de la provincia de Buenos Aires. Rev. Mus. Argent. Cienc. Nat., 2001 ; 3 (2) : 181-193.

8.- Alonso A., Scavini L.M., Rodríguez S.M., Pionetti C.H. : Propiedades inmunoquímicas de las fracciones solubles del Dermatophagoides farinae en los animales y en el hombre. Allergol et Immunopathol., 1980; VIII : 111-116.

9.- Spadaro N., Mouchián K., Scavini L.M., Pionetti C.H., Alonso A. : Caracterización, antigenicidad e incidencia de las fracciones solubles del polvillo habitacional y sus ácaros en las IgE e IgG séricas monoespecíficas. Rev. A.M.A., 1981 ; 94 : 66-73.

10.- Alonso A., Irañeta S.G, Rodríguez S.M , Scavini L.M. : Bat feces as an indoor allergen. J. Invest.Allergol.Clin.Immunol., 1998 ; 8 : 365-369.

11.- Alonso A., Mouchián K., Potenza M., Bignone M.L. : Neumonitis por hipersensibilidad inducida en cobayos por los antígenos de las heces del murciélago. Allergol et Immunopathol., 2003; 31 : (4) : 215-220.

12.- Alonso A., Potenza M., Mouchián K., Albónico J. : Proteinase and gelatinolytic properties of a bat feces extract. Allergol et Immunopathol, 2003 ; 31 (5) : 278-281.

13.- Alonso A., Potenza M., Crespo O., Rodríguez S.R. : Las proteasas de los insectos como inductoras de hipersensibilidad en los humanos. Anales de la Sociedad Científica Argentina, 2003; 232 (1) : 23-38.

14.- Berrens L. : Antigenic relationship in atopy. II. Cross reactions of anti-house sera with inhalant glycoprotein allergens from different sources. Acta allergol., 1967; 22 : 347-352.

15.- Berrens L. : Estudio controlado sobre la producción de alérgenos en cultivos de Dermatophagoides pteronyssinus. Acta allergol., 1975 ; 30 : 390-399.

16.- Dasgupta A. : Common antigenic determinant in extracts of house dust and Dermatophagoides spp. Clin.Exp.Immunol., 1970 ; 6 : 891-895.

17.- Del Rey Calero J. : Valoración antigénica de los extractos del ácaro doméstico mediante inmunoprecipitación y fraccionamiento por Sephadex. Allergol et Immunopathol., 1973 ; 1 : 389-393.

18.- Dische Z. : In Methods of Biochemical Analysis. Ed. D.Glick. vol.2 : 313, 1955.

19.- Maunsell L. : Mites and house dust allergy in bronchial asthma. Lancet, 1968 ; 1 : 1267-1271.

20.- Mitchell W. : House dust mites and insects. Ann.Allergy, 1969; 27 : 93-99.

21.- Miyamoto T. : Allergenic identity between the common floor mite (Dermatophagoides farinae, Hughes, 1961) and house dust as a causative antigen in bronchial asthma. J. Allergy, 1969; 44 : 282-285.

22.- Olive Perez A. : Alérgenos del polvo doméstico . III. Comparación de las respuestas de un extracto de polvo total, de un extracto de Dermatophagoides pteronyssinus y un extracto de polvo desacarinizado. Allergol et Immunopathol., 1976 ; IV : 319-323.

23.- Pepys J. : Mites and house dust allergy. Lancet, 1968 ; 1 : 1270-1272.

24.- Spieksma F. : Comparison of skin reactions to extracts of house dust, mites and human skin scales. Acta Allergol., 1969 ; 42 : 124-128.

25.- Voorhorst R. : Is a mite (Dermatophagoides spp) the producer of the house dust allergen? Allerg Asthma, 1964 ; 10 : 329-333.

26.-Wolfennerger V. : The occurrence of antigens of Dermatophagoides farinae Hughes in allergenic extracts of house dust. Ann Allergy, 1974; 12 : 252-255.

27.- Woodiel N.L. : Allergenic activity of soluble fractions of Dermatophagoides farinae. J.Allergy Clin Immunol., 1974 ; 53 : 278-283.

28.- Senti G. : IgE mediated asthma and rhinitis to bat feces and yellow mealworm. Allergy, 2000; 55 : 418-419.

29.- Barret A.J. : Classification of peptidases. Meth. Enzymol., 1994 ; 244 : 1-15.

30.- Bennet B.J. : Cloning and sequencing of the group 6 allergen of Dermatophagoides pteronyssinus. Clin.Exp.Allergy, 1996; 26 : 1150-1154.

31.- Bradford M.M. : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Ann.Biochem., 1976; 72: 248-254.

32 - Cazzulo J.J. : Some kinetic properties of a cysteine-proteinase from Trypanosoma cruzi. Biochem. Biophhys.Acta, 1990 ; 1037 : 186-191.

33.- Frugoni C. : Preparación de extractos alergénicos. En : Alergia Clínica. Hansen K., Werner M. - Salvat, Barcelona, 1970, p. 586.

34.- Hewitt C.R. : Heterogeneous proteolytic specificity and activity of the house dust mite proteinase allergen Der p 1. Clin Exp Allergy, 1997; 27 : 201-207.

35.- Irañeta S.G., Albónico J.F., Alonso A. : Proteinase and gelatinolytic activities of the house dust mite and cockroach extracts. J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1999; 9: 235-240.

36.- King C. : The isolation and characterization of novel collagenolytic serin protease allergen from the dust mite Dermatophagoides pteronyssinus. J.Allergy Clin Immunol., 1996 ; 98 : 739-747.

37.-Laemmli U.K. : Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature, 1970; 227 : 680-685.

38.- Maranon F. : Enzymatic methods for the evaluation of the allergenic potency of house dust extracts. J.Allergy Clin. Immunol., 1994; 4 : 32-36.

39.- Stewart G. : A comparative study of the three serine proteases from Dermatophagoides pteronyssinus and farinae. Allergy, 1997; 27 : 201-207.

40.- Towbin H. : Electrophoretic transfer of protein from polyacrilamide gels to nitrocellulose sheets. Proc. Natl. AcadUSA., 1979 ; 76 : 4350-4354. 41.- Alonso A., Rodriguez SR., Mouchián K., Albónico JF., Battista SM. : "Release of IL-4 from atopic and non-atopic lymphocytes by a bat allergen". Anales de la SCA, 2018; 261 (1) : 45-50.


Bat droppings 3


Mansell©1998


Bat droppings 1


Bat droppings 4


Bat droppings 5


Bat droppings 6

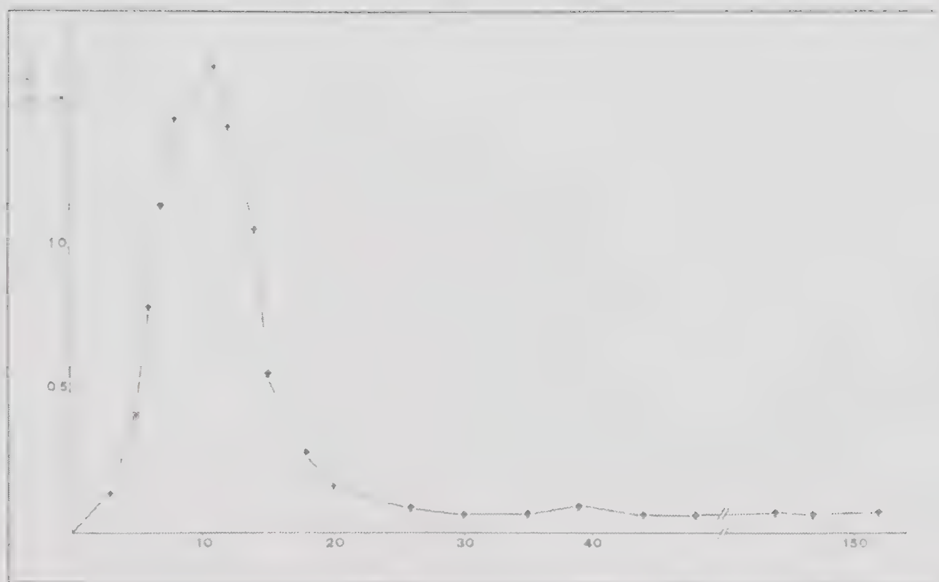


Gráfico del pasaje por columna de Sephadex G-50 de
ácaro Dermatophagoides. Se observa un
de densidad óptica correspondiente a los tubos 5 a 1

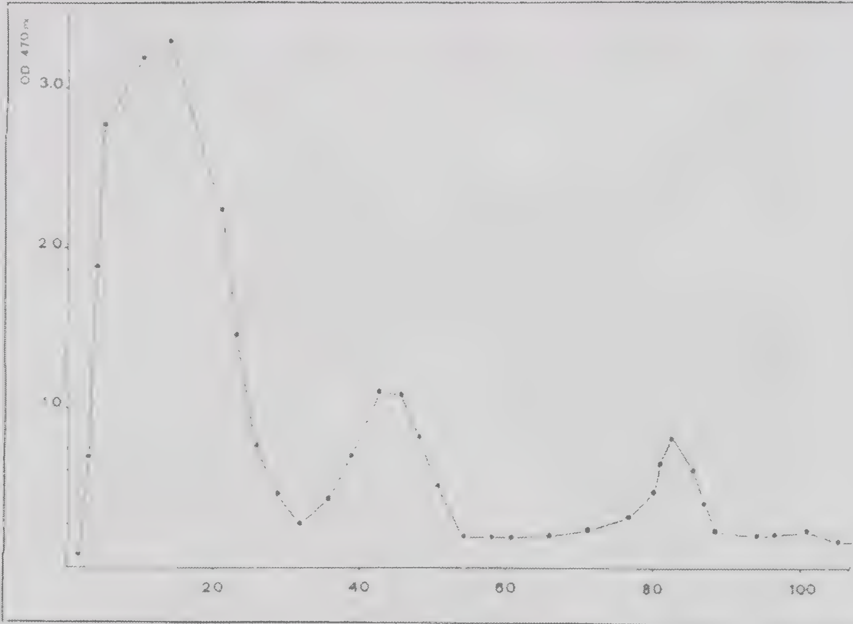
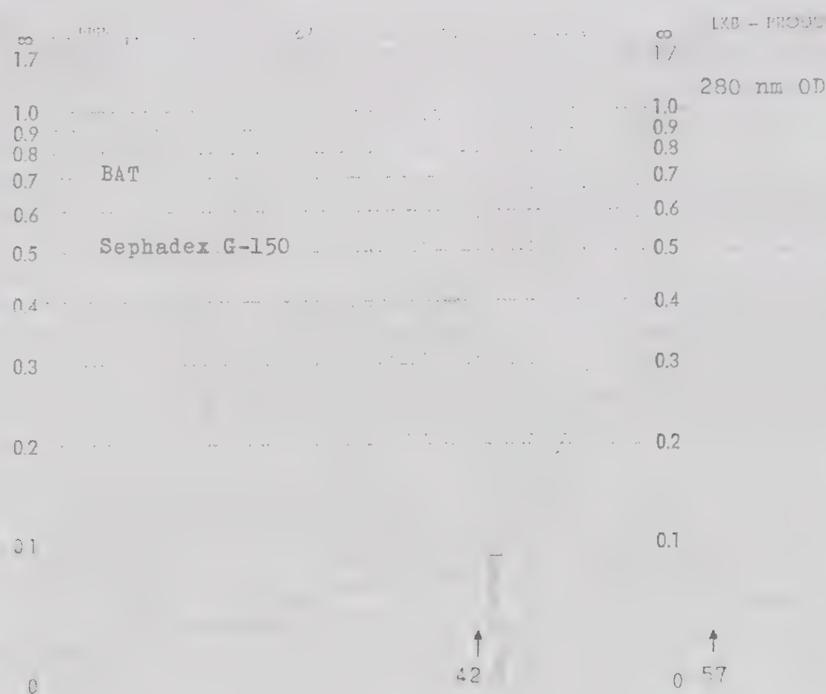

OD 470
3.0
2.0
1.0
20
40
60
80
100



Fig. 3 : Gráfico del pasaje por DEAE-celulosa del extracto del a Dermatophagoides. Se observan 4 picos proteicos (...), y 5 picos de hexosas (tubos 30, 7



g. 4 : Grático del pasaje por columna de Sephadex G-150 del extrac
de las heces del murciélago. Se observa un gran pico protei
a 280 nm de densidad óptica correspondiente a los tubos 42 y 57



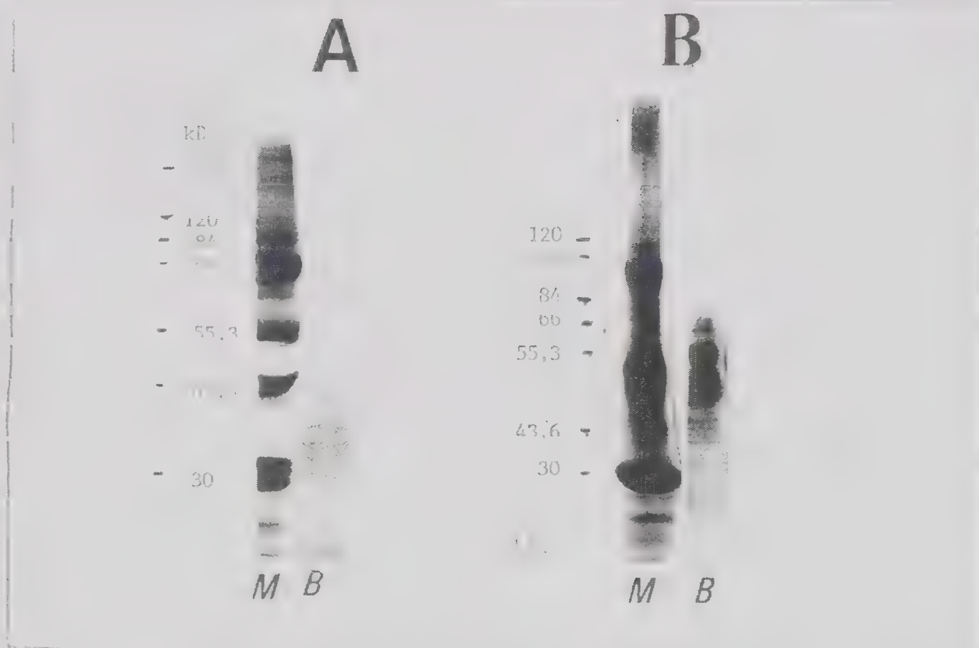


Fig. 7 : A : SDS-PAGE del extracto de las heces del murciélago. Varias proteínas se observan entre 29 y 120 kDa.
M = [illegible].
B = [illegible].

B : Western-blot del mismo extracto con suero atópico. Resultados positivos se observan entre 45 y 66 kDa.
M = marcadores proteicos.

BAT EPITHELIUM

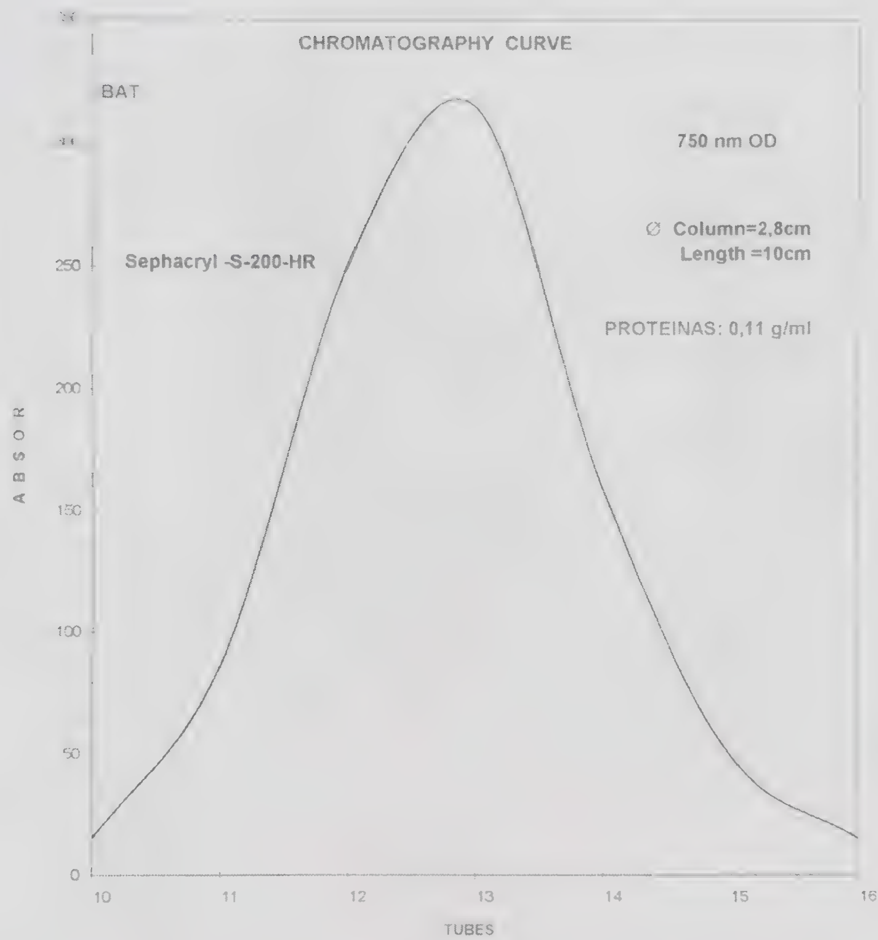
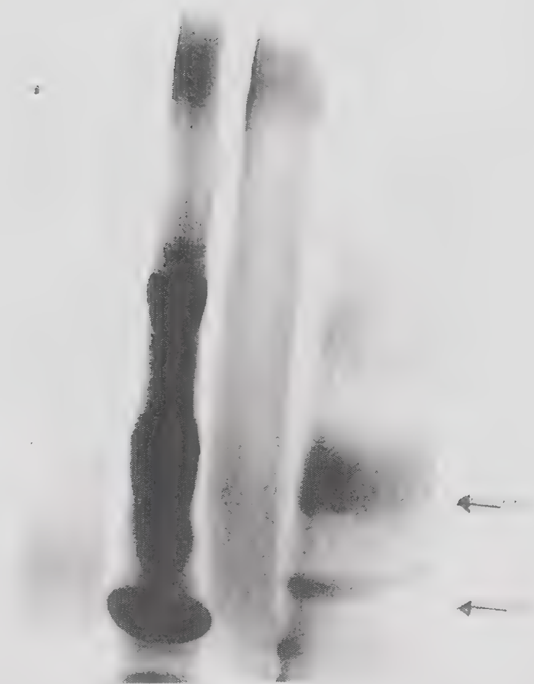
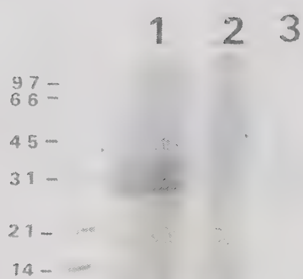


Fig. 6 : Grálico del pasaje por columna de Sephacryl-S-200-HR extracto del epirelio del murciélago cuya lectura a 750 nm de densidad óptica muestra una concentración final de 0.11 g/ml.

A

B



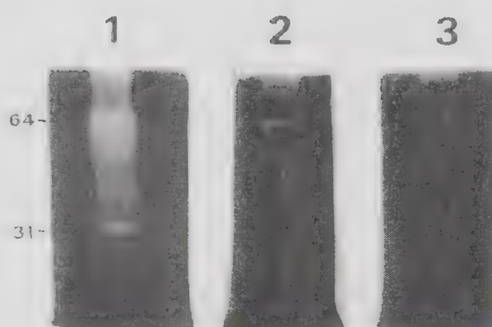


IG. 10 : Western-blots : 1 : BAT + suero anti-BAT : se observan
.ırias bandas entre 30 y 45 kDa.

AT + suero anti-gramíneas : no se
bservan banda .

AT + suero anti-Triatoma : no
observan bandas.

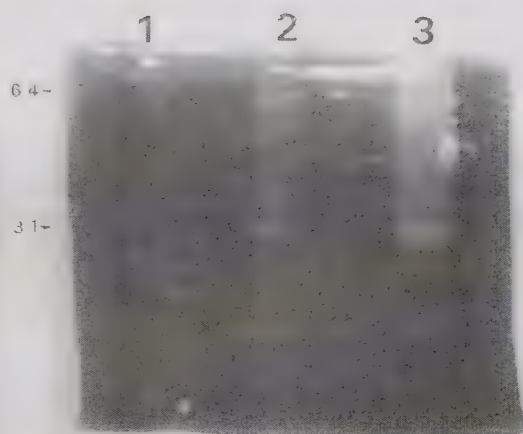
ıeros indican los pesos moleculares empleado .



... 1 : SDS-PAGE con gelatina :

: BAT : pH 8,5 : gelatinolisis intensa;
: VT : pH 6 : gelatinolisis débil.
: VT : pH 3,5 : negativo.

a gelatinolisis indica la presencia de proteasas.


1
2
3
64
31

EXPERIMENTO DE YOUNG E INTERFERÓMETRO DE MACH-ZEHNDER. DOS EXPERIMENTOS ASOMBROSOS

José María Lentino

Resumen

Es de uso diario, entre científicos y no científicos, los términos "partícula" y "onda" para referirse a objetos que, según se cree, se comportan en cualquier ocasión como tales. Es más, los físicos han construido un universo en el que abundan las partículas. La "Teoría Standard de la Física" las menciona por todas partes y hace pocos años, una de ellas, el Bosón de Higgs" ganó el título de "Partícula de Dios". En nuestro mundo ordinario, de objetos comunes, se halla matizado por las presencia de las ondas, por ejemplo, así llamamos al soporte de la transmisión de datos, ya sea por conductores o por la atmosfera. En ambos casos esas palabras, pronunciadas por físicos cuánticos o civiles ajenos a los vericuetos de la física moderna, se refieren a objetos idealizados, proyecciones permanentes de nuestra intuición newtoniano-maxwlliana. No está mal pensar en ellas. Resuelven problemas del mundo cotidiano, pero solo son eso, recursos imaginativos para incluir en los desarrollos matemáticos. Algo parecido, y hasta diría peor, ocurre con los abstracciones cuánticas de los objetos físicos. A diferencia de los objetos newtonianos, ellos también aparecen en los desarrollos matemáticos, pero no tenemos la menor idea de cómo son en la realidad, aunque quisiéramos suponer que existen independientes de la existencia humana. Los experimentos de Young y de Mach - Zehnder muestran a los objetos cuánticos en sus tres facetas: partícula, onda y cuantón, este último, ese objeto inimaginable representado por $\psi\left(\dot{r},t\right)$, antes de que colapse como tales en un experimento destinado a observar partículas u ondas.

Abstract

Every day scientist and non scientist made use of the terms particle and waves when referring to objects which believe behave in any occasion as such us. Moreover, the physics have made up an universe in which particles are predominant. The Physics Standard Theory mention them everywhere and, since a few years, one of these particles won the name "God's particle". In our ordinary word full of everyday life objects,

we find combine by the present of waves, for example, the so call support of date transmition, be it by conductors or by the atmosphere.
In both cases this words pronounced by quantum physics or other persons are familiar with mysteries of modern physics, refer to idealized objects, permanent projection of our newtonian-maxwellian's intuition. It is not mistake to think so at they for figure out problem which come up every day, but they are only; imagination resources to be use in the mathematical development.
Something similar, may be even worse, append with the quantum abstraction of any physical objects. Different from Newtonian objects this before mention also appear in mathematical development, but we don't have the slightest idea how they really are.
Mach-Zehnder and Young's experiments so are the quantum objects in their three aspects: particle, wave and cuanton, last one this unimaginable object represented as $\psi\left(\vec{r},t\right)$ before it collapses an experimented focused on the observations of either particles or waves.

Palabras Claves

Young, Mach-Zehnder, cuantón, onda, partícula, función de onda, no localidad, fotón, mecánica cuántica, mecánica newtoniana, principio de Heisenberg, incertidumbre, colapso de la función de onda, interferencia, electromagnetismo, dualidad,

Key Words

Young, Mach-Zehnder, Cuantón, wave, particle, wave function, nonlocality, photon, quantum mechanics, newtonian mechanics, Heinsenberg's principle, uncertainty, collapse of wave function, interference, electromagnetism. physics wave particle duality

Experimento de Young e Interferómetro de Mach-Zehnder. Dos experimentos asombrosos

Introducción

I

El Experimento de Young y el Interferómetro de Mach – Zehnder son dos ensayos que muestran el carácter dual de los fenómenos electromagnéticos Y aún más, a través de ellos se ingresa en las desconcertantes manifestaciones de la Mecánica Cuántica (MC). Ambos aspectos de la materia, el de onda/partícula, aparecen nítidos según qué ensayo se haga con ella. Estos experimentos pueden hacer creer que los objetos cuánticos son una mezcla de dos fenómenos bien conocidos desde hace siglos, como fueron y son las ondas y las partículas puntuales, pero pensarlos de esta forma es incorrecto. Tal vez deberíamos creer que los objetos cuánticos, antes de evidenciarse en un experimento, son como un bolillero cerrado, de paredes opacas, conteniendo bolillas grises que, al ser exhibidas en el ensayo experimental, se tornan repentinamente en blancas o negras. Esta sería una forma de verlos: ingenua, distante y al final equivocada, aunque dando una idea muy lejana de los aparentes caprichos cuánticos. La naturaleza de esos objetos es mucho, pero mucho más compleja. Al respecto decía Richard Feynman (Dejamos este párrafo en su idioma original para que se perciba claramente la carga de asombro y decepción de su autor, no obstante a pié incluimos una traducción libre)

> "Because atomic behavior is so unlike ordinary experience, it is very difficult to get used to, and it appears peculiar and mysterious to everyone—both to the novice and to the experienced physicist. Even the experts do not understand it the way they would like to, and it is perfectly reasonable that they should not, because all of direct, human experience and of human intuition applies to large objects. We know how large objects will act, but things on a small scale just do not act that way. So we have to learn about them in a sort of abstract or imaginative fashion and not by connection with our direct experience."[1]

1 "The Feynman Lectures on Physics, Feynman – Leighton – Sands, Vol. 3, 1965". Debido a que el comportamiento atómico es tan diferente de la experiencia ordinaria, es muy difícil acostumbrarse a ello, es por eso que resulta tan peculiar y misterioso para todos, sean físicos noveles o experimentados. Aun los expertos no logran entenderlo como les gustaría, esto es perfectamente razonable a causa de que toda nuestra experiencia e intuición humana se aplica a objetos de

Digamos de entrada que un objeto cuántico, antes de realizar un experimento en el que se ha de exhibir como onda o partícula, no es una mezcla de ondas y partículas, porque. no es posible crear ondas con partículas puntuales ni partículas puntuales con ondas. Digamos que el objeto cuántico tiene, de alguna forma desconocida, e inexplicable la potencialidad de actuar como aquellos. Estos dos, y únicos, formatos[2] los más básicos en que se presenta la materia, son inmiscibles y de los más alejados uno del otro que se pueda imaginar. Conviven en el objeto cuántico pero no hay forma de imaginarlos juntos. En la física clásica, ie. en la mecánica newtoniana (MN) estamos acostumbrados a verlos construir la realidad que nos circunda… como fenómenos separados. Sin embargo, en la MC, esa "cosa" que es el objeto cuántico, elije al azar, en el momento de ser observado, la naturaleza que va a representar, mostrándose allí sí, diferenciadamente como onda o partícula. No hay forma de describirlo previamente, tal como hacíamos con los objetos newtonianos a los que suponíamos independientes y preexistentes a cualquier acto experimental. Sin embargo allí están los objetos cuánticos, poseyendo una realidad física totalmente distinta a la que presenta en la observación. Allí están y sin duda la teoría y los experimentos así lo demuestran. Mario Bunge, careciendo de nombres representativos, llama "cuantón"[3] a eso que mezcla lo inmiscible y así los llamaremos nosotros. Naturalmente estos cuantones son la materia prima de la que se vale la MC para la descripción más elemental del universo, aunque en realidad sólo es posible representarlos matemáticamente.

Desde ahora, y ya lo hemos adelantado, debemos aceptar, y en lo que sigue hablaremos de ello, que eso que observamos en los experimentos cuánticos existe de una forma radicalmente distinta cuando no lo observamos Al punto que Heisenberg dice sin ambages que antes de ser observado el objeto es pura potencialidad y que toma realidad física recién cuando se lo observa. No obstante, y aun proviniendo nada menos que de Werner Heisenberg, este punto de vista, algo radical por cierto, es hoy minoritario entre los físicos. Si bien la gran mayoría de ellos, por no decir todos, pueden hacer avanzar su ciencia sin reparar en lo filosóficamente incomprensible, algunos no dejan de hacerlo, porque es una tradición imperecedera en el hombre racionalizar, significar, interpretar, teorizar sobre todo aquello que no ha logrado entender. Precisamente la intención principal de estas notas es exhibir su naturaleza enigmática mediante el comportamiento asombroso de esos objetos cuánticos. En este sentido, los experimentos mencionados exhiben características inusitadas imposibles de explicar con la MN.

---

gran tamaño. Conocemos cómo actúan esos grandes objetos, pero en el mundo subatómico, las cosas no suceden de la misma forma. Así nosotros podemos describirlos y aprender sobre ellos, utilizando recursos abstractos e imaginativos, pero la vieja experiencia directa que nos conectaba a ellos ya no sirve"

2 Dejando de lado la materia obscura y la energía obscura y pensando únicamente en la materia ordinaria.

3 Bunge, Mario - Twenty-Five Centuries of Quantum Physics: From Pythagoras to Us. and from Subjectivism to Realism, Science and Education 12, 445-466. 2003 - Kluwer Academic Publishers, Netherlands, pag 449

Esa imposibilidad es razonable, y Feynman lo anticipaba, puesto que las teorías de la física que fuimos capaces de desarrollar hasta fines del siglo XIX son sólo el resultado coherente con las capacidades cognitivas alcanzadas por la evolución darwiniana, La MN se ha desarrollado pensando que el universo que intuíamos, con los recursos evolutivos obtenidos hasta ese momento, era o constituía el universo real en todos los mundos posibles, cualquiera fueran la masa (o energía) involucrada. La evolución que acierta con las demandas de la naturaleza, garantiza la supervivencia del más apto, pero nada dice de las características intrínsecas, detalladas, de esa realidad, aquellas que no afectan ni interaccionan con el nivel alcanzado por los seres vivos. Comprender a la MC o a la Teoría de la Relatividad, de la misma forma que intuimos, vemos y entendemos la MN o la teoría electromagnética de Maxwell requerirían capacidades que no nos han sido dadas, entre otras cosas porque nuestros conocimientos científicos han avanzado mucho más rápido que cualquier otro que poseamos. El Experimento de Young y el Interferómetro de Macht-Zehnder ponen especialmente en evidencia esas asombrosas características de los fenómenos cuánticos

II

En primer lugar debemos aceptar que la descripción completa de los fenómenos físicos, aún cuando parte de ella se desarrolle espacios macroscópicos, requiere, y es inevitable el uso y aplicación de un tratamiento cuántico en ellas. Buena parte de la realidad física que nos rodea puede ser controlada y correctamente entendida, si no nos alejamos mucho de los valores energéticos del mundo cotidiano, con el uso de las viejas y gloriosas Mecánica de Newton y Teoría Electromagnética de Maxwell. De ese cuno derivan un sinnúmero de teorías pertenecientes a la física o a otras ciencias derivadas o conectadas con ella, que explican a la perfección los fenómenos que han servido para construcción material y tecnológica del mundo actual. Sin embargo en el mundo macroscópico, en el que vive la especie humana, existen objetos, no sólo cuánticos sino también relativistas que desafían nuestra visión clásica: agujeros negros, estrellas de neutrones, el Big Bang, la precesión de la órbita de Venus, la gran inflación, la materia obscura[4], las ondas de gravedad, la energía obscura proveniente, tal vez, de la inestabilidad cuántica del vacío, la combustión solar, la expansión del universo, la catástrofe del ultravioleta en la radiación del cuerpo negro, el efecto fotoeléctrico, etc., Sin olvidar la cuantización de las cuerdas vibrantes que debe ser visto como un fenómeno clásico[5]. Todos fenómenos macroscópicos, algunas al alcance de nuestra vista desnuda y otras con el uso de telescopio o sencillos instrumentos. La MC y la Teoría de la Relatividad surgen porque ya no era posible explicar, al principio del siglo XX, una serie de anomalías de la física evidentes e inquietantes (algunas de ellas, recién mencionadas).

4 Aunque hay muchas dudas de su origen, sin que por ello se pueda obviar fácilmente su existencia.

5 Bunge, Mario, op. cit.

Uno de los logros más notables de la MC es la unificación del tratamiento conceptual de las partículas materiales y la radiación electromagnética. En efecto todos los aspectos de la realidad física, según la MC, verifican la dualidad onda/partícula al intervenir en experimentos de medición: porque las que se creían que sólo eran ondas (los fenómenos electromagnéticos, por ejemplo la luz) son también partículas y las que se creían sólo partículas materiales son también ondas[6]. A partir de 1924 (Efecto Compton), es experimentalmente indudable que las radiaciones electromagnéticas, no sólo eran ondas sino además partículas La MC le da un tratamiento paralelo, o tal vez expresándonos mejor: simultáneo, a ambos. Hasta fines del siglo XIX eran dos fenómenos radicalmente distintos. Las MN para tratar a los objetos materiales y las ecuaciones de Maxwell para aplicar a las radiaciones electromagnéticas. Ambas teorías describen a la perfección la mayoría de los fenómenos macroscópicos unidos a través de la fuerza de Lorentz.

Hasta los trabajos de Einstein (1905) la radiación electromagnética eran ondas, es decir una cierta perturbación que evolucionaba en un medio (algo debía vibrar si existían ondas). Las ecuaciones de Maxwell daban cuenta de la propagación del campo electromagnético y de ellas se había deducido la naturaleza electromagnética de la luz. Aunque Max Planck (1900) ya había introducido un extraño efecto, según el cual, el intercambio de energía era por cuantos, es decir, paquetes discretos de energía que no podían ser menores de $h\nu$ (h = constante de Planck y $\nu = \frac{1}{T}$ frecuencia de la radiación electromagnética y T = periodo de la onda electromagnética) para cada componente de frecuencia ν, pero Planck sólo admitía este raro comportamiento de la luz a los intercambios de energía con la materia, para él, fuera de esas circunstancias, la luz seguían siendo ondas electromagnéticas. Fue partir del Efecto Fotoeléctrico, que él mismo Einstein explica en su *annus mirabilis* (1905), no sólo el intercambio de energía es a través de cuantos sino la misma existencia de la luz debe estar cuantificada[7]. Esta expresión para Einstein significaba que la luz de frecuencia ν solo puede intervenir en procesos físicos como mínimo en paquetes de energía $h\nu$ (esto también lo decía Planck) pero además deben existir, intervengan o no en algún proceso físico, en haces

6 En realidad, como lo hemos dicho en varias oportunidades, no son ni una cosa ni la otra. Repitámoslo otra vez. Intentar imaginar un objeto que sea ambas cosas a la vez es una tarea imposible. Eso sí, sabemos que el cuantón asume un aspecto definido según el experimento de que se trate. Mientras no lo vemos es ubicuo, puede estar simultáneamente en varios sitios, puede interaccionar sin estar localizado causalmente, tener estados sucesivos pero sin trayectoria y su descripción es prácticamente inimaginable. Las nuevas teorías de supercuerdas, lejos de simplificar el problema le agregan siete dimensiones más, algunas de ellas cerradas. Sin embargo, según los físicos que apoyan esta teoría, se resolvería la incompatibilidad entre la MC y la Teoría General de la Relatividad, aunque, claro está, deberíamos dar por perdida para siempre la diafanidad clásica de las teorías de Newton - Maxwell, aunque desde ya, esa apreciada diafanidad ya se ha perdido para siempre desde que Planck formuló su teoría.

7 Einstein, Albert, "Einstein's Proposal of the Photon Concept, a Translation of the Annalen der Physik Paper of 1905", A.B. Aronst and M.B. Peppard, Journal of Physics, Vol. 33, Number 5, May 1965

de partículas con energía $E = h\nu$ Tan evidente es para él, el comportamiento corpuscular de la luz que propone volver a la vieja idea newtoniana de las partículas luminosas (quantum) para asociarla de ahí en más a la radiación electromagnética. Poco éxito, prácticamente ninguno, tuvo la idea en ese momento (1905) sin embargo, anos después, el efecto Compton (1924)[8] no dejó la más mínima duda. Es más a partir de este experimento fue evidente e innegable el comportamiento corpuscular de la luz en determinadas situaciones, dicho de otro modo la luz era también haces de fotones[9]... por supuesto, aparte de ondas electromagnéticas.

Al iniciar esta sección mencionamos como un logro importante la unidad conceptual de tratamiento de todos los fenómenos de la física. Faltó decir, que al igual que el campo electromagnético tiene un comportamiento corpuscular, la materia, es decir las partículas extensas o puntuales, poseen a su vez un comportamiento ondulatorio. Esta extensión de la dualidad onda partícula a todas las manifestaciones del mundo físico se deben a Louis de Broglie que propuso esta teoría en 1924 en su tesis de doctorado y por la que ganó el premio Nobel en 1929. Esta extraordinaria intuición, que era en realidad una matización del principio de dualidad que estamos presentando aquí[10], fue verificada poco después, mediante difracción de electrones, por Davisson y Germer (1927)[11].

III

El comportamiento ondulatorio de la luz sigue estando presente en determinados experimentos mientras que el corpuscular lo hace en otros. El punto de vista de Planck – Einstein asignaba a la partícula luminosa o fotón las siguientes características físicas que lo representan[12]:

8 Arthur J. Compton "A QUANTUM THEORY OF THE SCATTERING OF X-RAYS BY LIGHT ELEMENTS", The Physical Review, May 1923, Vol.21, Nº5

9 De este modo y por esa época, se bautizó a los cuantos de energía electromagnética.

10 De Broglie realmente proponía "ondas piloto" sobre las que se "montaban" las partículas, no era la dualidad onda-partícula en sentido estricto

11 Davisson, C.J.; Germer, L.H (Dicember, 1927) "The Scattering of Electrons by a Single Crystal of Nickels". *Phys. Rev.* 30. pp. 705-742. C.J Davisson ganó el Premio Nobel por este descubrimiento en 1937

12 Notemos que tanto, los cuantones, sean ondas o partículas, tienen propiedades similares $E, \vec{p}, \nu, \omega, T, \lambda$ aunque se expresan de distinta forma en el formulismo matemático según se trate de una u otra

$E = h\nu = \hbar\omega$ donde: E Energía del fotón

$h = 6{,}62 \,.\, 10^{-34}$ Joule seg Constante de Planck[13]

$\nu = \dfrac{1}{T}$ Frecuencia; T período de la onda

$\hbar = \dfrac{h}{2\pi}$

$\omega = 2\pi\upsilon$ Frecuencia angular

$\vec{p} = \hbar\vec{k}$ Donde $\vec{p}$ Vector momento

$\vec{k} = |k|\vec{e}$ Vector de onda siendo $|k| = \dfrac{2\pi}{\lambda}$ y $\vec{e}$ vector unitario en la dirección de propagación; λ longitud de onda

$c = \dfrac{\lambda}{T} = \lambda\nu$ Velocidad de la luz

Importa además entender que cuando interviene un objeto electromagnético (onda electromagnética) de una frecuencia ν en un proceso físico lo hará con una energía mayor o igual a $h\nu$ es decir $h\nu$, $2h\nu$, $3h\nu$,...$nh\nu$,.... etc., nunca menor, o con algún valor entre $nh\nu$ y $(n+1)h\nu$ Obviamente en la realidad que nos circunda las energías son enormemente mayores de modo que la diferencia entre $nh\nu$ y $(n+1)h\nu$ es despreciable. Asimismo el impulso total se conservará siendo $\vec{p} = \hbar\vec{k}$ y su intensidad será mayor o igual a $|\vec{p}| = \dfrac{h}{\lambda}$.

IV
Young y Macht - Zehnder

En la física existen muchos experimentos asombrosos que, sería mejor llamarlos cruciales, cambiaron la comprensión de la realidad, elevando algunas teorías y destruyendo otras. Son buenos ejemplos, el experimento de Michelson y la teoría del éter, o más recientemente (1982) Alain Aspect refutando la opinión de que la mecánica cuántica no era una teoría completa sostenida por Albert Einstein. En tanto, existen

13 La constante de Planck determina la mínima unidad de cambio posible en que puede alterarse la energía (cuanto). Barrow John D., Las Constantes de la Naturaleza, Critica, 2006, Barcelona, pág. 39.

otros tipos de experimentos, como los de Young y Macht – Zehnder, que no ponían en duda el paradigma clásico vigente hasta ese momento, pero que sirvieron para mostrar la otra naturaleza corpuscular de la radiaciones electromagnéticas, sin dejar de exhibir la naturaleza sorprendente de los objetos cuánticos que no se agotan en esos dos aspectos absolutamente inmiscibles y cuya unión en un solo objeto está más allá de la intuición humana. "Calculen" dicen algunos profesores a sus alumnos tratando de que olviden las discrepancias ontológicas que subyacen apenas uno se aproxima a la MC y "utilicen el elaborado instrumental teórico que la describe,..." y tal vez, a pesar de todo, tengan razón sólo el andamiaje matemático permite convivir con la MC.

Parte I
El Experimento de Youn^g[14]

I

Este experimento fue ideado en su momento para mostrar, sin apelaciones, la naturaleza ondulatoria de la luz, sin embargo, hoy día, en su realización se pueden aplicar tecnologías[15], que conducen a evidencias que no pueden explicarse sin admitir, además, características corpusculares al fenómeno luminoso. Este mismo experimento que a principios del siglo XIX afirmaba, sin lugar a dudad, la naturaleza ondulatoria de la luz, en el siglo XXI no la niega, pero introduce, en igualdad de condiciones y sin posibilidad de discusión, la naturaleza corpuscular de la misma.
En las sucesivas etapas de este experimento, preparamos y realizamos la pruebas conociendo la dualidad del fenómeno electromagnético, es decir, su doble naturaleza onda – partícula al expresarse en el resultado del experimento. Por lo tanto, en todo momento conocemos que el experimento de Young implica, en simultáneo, dos puntos de vista antitéticos y uno síntesis llamado cuantón. Sabemos entonces que:

1. la fuente S emite cuantones que, según el experimento, pueden resultar ondas electromagnéticas monocromáticas de frecuencia ν

2. la fuente S emite cuantones que, según el experimento, pueden resultar partículas llamadas fotones de energía $h\nu$. En este último caso cuando decimos partículas, queremos asociarle las características puntuales habituales, ie.: que son un punto sin dimensiones, que tienen cierta trayectoria y dirección, y que poseen energía y momento.

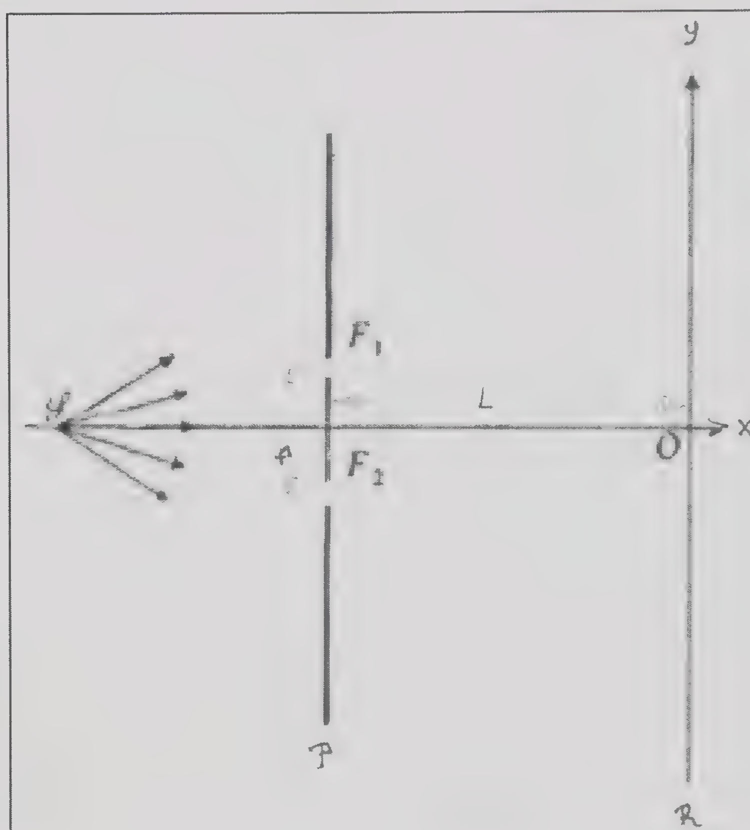
14 Thomas Young, *Experimental Demonstration of the General Law of the Interference of Light*, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London", vol. 94, 2 (1804).

15 Nos referimos a la capacidad de disponer de fuentes luminosas monocromáticas capaces de reducir su emisión a energías iguales a $h\nu$, donde ν es la frecuencia, es decir, fuentes capaces de emitir aisladamente la energía de un fotón.

Pero además desconocemos:

3. que naturaleza tiene ese objeto cuántico, que a veces llamamos "cuantón, mientras "esté en vuelo" y no se haga el experimento que lo ponga a descubierto en uno de sus perfiles. Pero que, a diferencia de ellos, podemos describirlo matemáticamente con absoluta precisión.

Fig. 01



Veremos que ambos enfoques, el de onda y partícula, son necesarios e indisolubles para explicar lo que sucede experimentalmente.

A partir de la fuente S, la luz procede de esta manera. Sale de ella un haz monocromático[16] plano de frecuencia υ, sin diferencia de fase[17] y con suficiente intensidad, tal

16 En realidad son ondas y fotones a la vez. Sean lo que sean los llamamos cuantones y como tales tienen frecuencia, fase, energía, momento. En el texto a veces parecerá que hablamos de ondas y otras de partículas. No obstante si es un haz energético de luz, este cumplirá bien las leyes de Maxwell y, por ejemplo, habrá difracción e iluminarán la pantalla P como sabemos que lo hacen en nuestro mundo real.

17 La igualdad de fase en los perforaciones F_1 y F_2 nos asegura que cualquier interferencia que se produzca entre el haz que sale de F_1 con el que sale de F_2 de debe a los distintos caminos ópticos que recorre cada uno de los haces. Ver r_1 y r_2 de la Fig.02

que al llegar a las perforaciones F_1 y F_2 de la pantalla P la luz se difracta con suficiente intensidad para iluminar adecuadamente la pantalla R que sigue.

También podríamos proceder, disminuyendo radicalmente la intensidad luminosa emitida por S de modo que la energía emitida sea solo $h\nu$. Esto significa que la fuente emite fotones de a uno.
Describamos ahora el dispositivo experimental:

- S Fuente de luz monocromática con frecuencia υ
- P Pantalla opaca
- F_1 y F_2 perforaciones circulares o rendijas en la pantalla P, equidistante del eje que pasa por O y S. Ambas son iguales y sus dimensiones son pequenas respecto a la distancia f entre F_1 y F_2
- R Pantalla ubicada a la distancia L de la pantalla P. R tiene sobre su superficie una emulsión fotosensible que permite registrar fotográficamente la llegada de la luz.
- Las dimensiones de las perforaciones F_1 y F_2 son mucho menores que f, la distancia entre ellas, y por otra parte $f = \text{distancia entre } F_1 \text{ y } F_2 \ll L$,

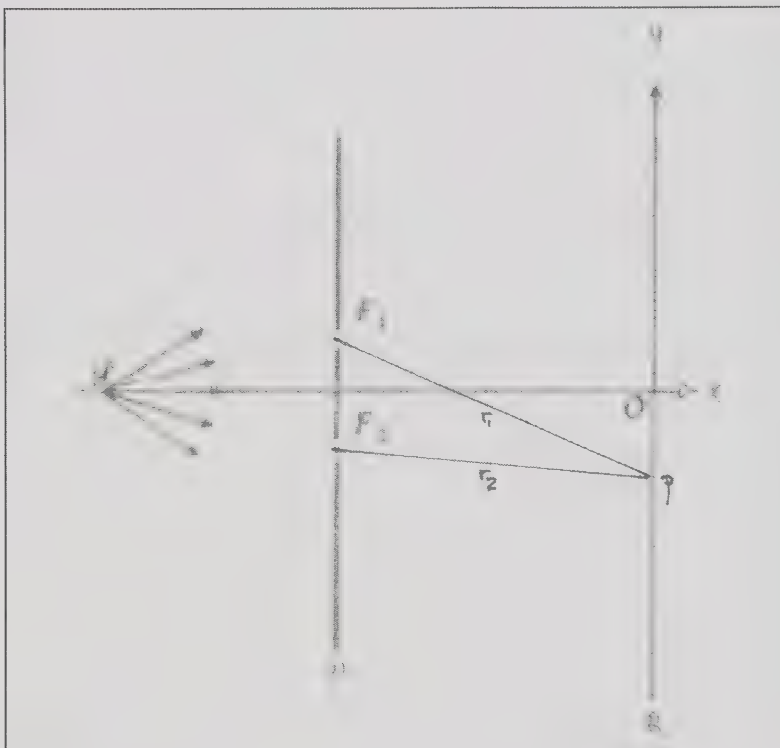
II

Experimento N° 1 - F_1 y F_2 abiertas

Haz de luz intenso sobre P

Alcanza la pantalla P un haz intenso de luz monocromática de frecuencia ν, a cada ranura F_1 y F_2 llegan ondas de luz (pensando como un físico newtoniano) ondas

Fig 02



electromagnéticas) provenientes de S. Allí, en cada abertura, se difractan generando, a partir de cada una, ondas esféricas de la misma frecuencia ν que iluminan cada punto p de la pantalla R. (Fig. 02)

La perturbación luminosa que llega a p (Fig. 02) será en efecto una onda, si al existir una diferencia de caminos ópticos $r_1 \neq r_2$, (es decir, simplemente, uno más largo que el otro, cosa que, salvo el punto en el punto central O, se produce para todos los puntos del eje x) en este caso, y sólo en este caso, por ser un fenómeno ondulatorio habrá interferencia en p, y también en cada punto del eje y del plano P. En efecto, habrá interferencia en toda la pantalla, pero especialmente sobre el eje y, cerca de él, se harán visibles franjas paralelas con máximos y mínimos tal como se ve en el gráfico de "Intensidad luminosa

Fig.03

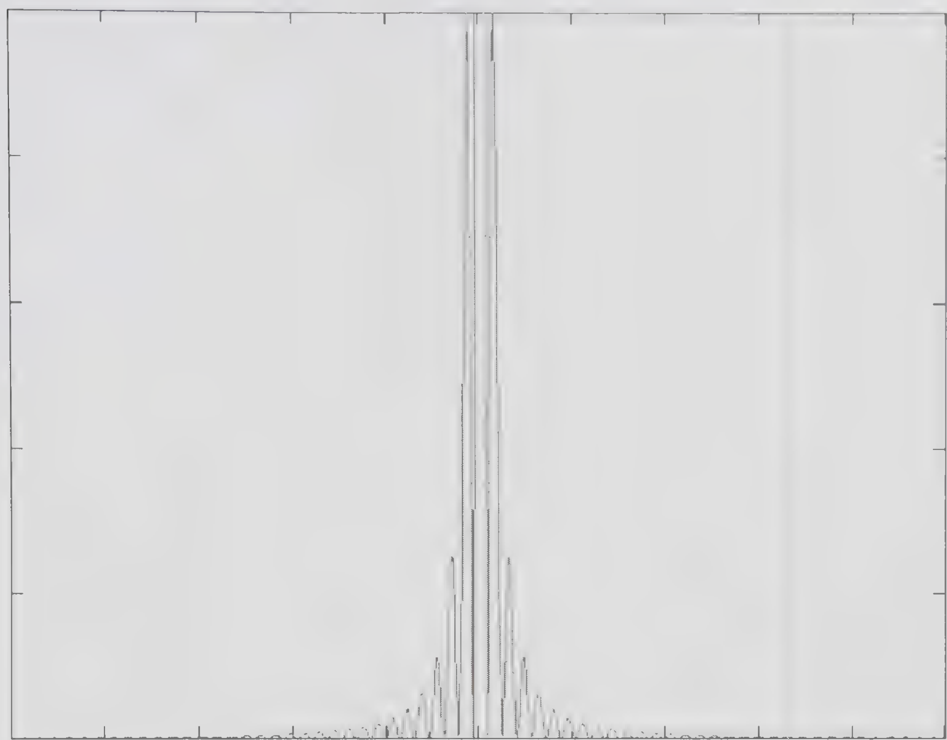
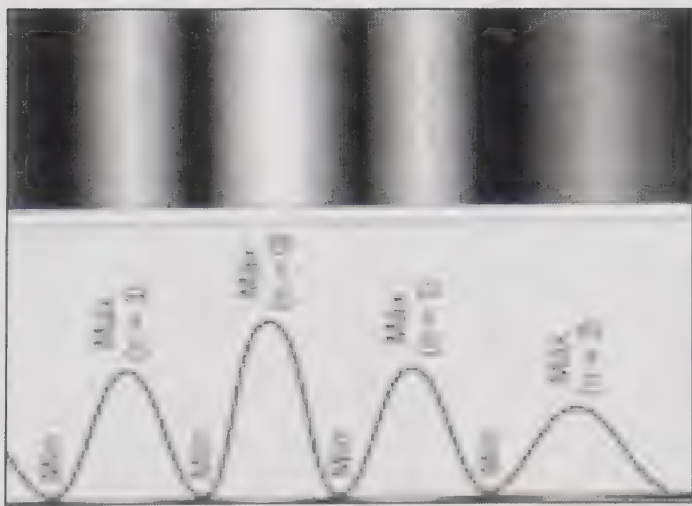


Fig.04



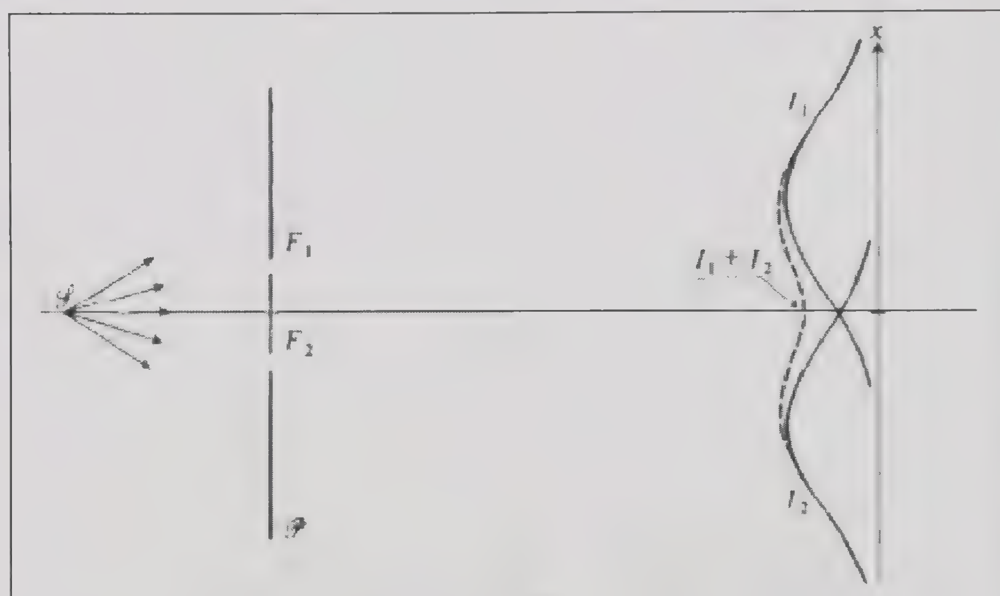
sobre ej eje x Vs Posición sobre el eje x" (ver Fig.03). Quizás sea más visible el efecto de interferencia en la fotografía que se obtiene de la emulsión sensible de la pantalla R. (Ver Fig.04)[18]

Como apreciamos el haz luminoso que surge se S se comporta estrictamente como un fenómeno ondulatorio que responde puntillosamente a las ecuaciones de Maxwell

18 Aqui han quedado registrados el fenómeno de interferencia más el de difracción.

(las partículas, sean puntuales o no, NO obedecen a las leyes de Maxwell). Según estos resultados la luz son ondas y no otra cosa, si teníamos alguna duda este experimento la tendría que haber disipado. Sin embargo un físico cuántico sabe, por otras evidencias, que no debería ser así. Si tomáramos por cierta la afirmación de la hipótesis "particulista", es razonable esperar otro resultado de este experimento. Considerando a la luz como un haz de partículas (clásicas) extremadamente pequeñas, al hacer el experimento N°1 tendría haber resultado sobre la pantalla R, lo exhibido en la Fig.05:

Fig.05



o sea, dos montículos señalados por las curvas I_1 y I_2. Es decir, lo mismo que pasaría si S fuera un recipiente conteniendo arena que se volcara sobre el dispositivo de la Fig.05 habiéndolo rotado previamente 90°. Brevemente, lo que pasaría con dos relojes de arena puestos en F_1 y F_2. Pero hemos visto que este resultado no se presenta. Esto significa que cuando decimos que la luz son partículas puntuales no podemos pensarlas como las partículas puntuales de la física clásica, porque si fuera así, el experimento de la Fig.05, daría como resultado los montículos $I_1 + I_2$ de la misma Fig.05. Lejos de esto, se presentan las clásicas franjas de interferencia. Como no cabe dudar del Efecto Fotoeléctrico ni del Efecto Compton que evidencian que la luz son partículas puntuales, tenemos aquí un absurdo, y este absurdo proviene de suponer que un haz denso de fotones se comporta como un haz denso de partículas. Cabe preguntarse ¿En qué momento los fotones se "ponen de acuerdo y actúan como onda? y mejor aun ¿Cómo hacen un haz denso de partículas puntuales para crear un onda?

Repetimos entonces que es evidente que haces muy intensos de luz tienden a comportarse como haces de ondas electromagnéticas clásicas. Mejor dicho, exactamente como ondas electromagnéticas clásicas. Bien visto, era de esperar que las cosas ocurrieran de esta forma, porque en los problemas clásicos, cotidianos, la intensidad luminosa, la energía que transporta un haz de luz de frecuencia υ es muchísimo mayor que $h\upsilon$.

Pero ahora: ¿Qué sucederá al disminuir la energía del haz drásticamente y acercarnos a la energía crítica $h\upsilon$ de un fotón?

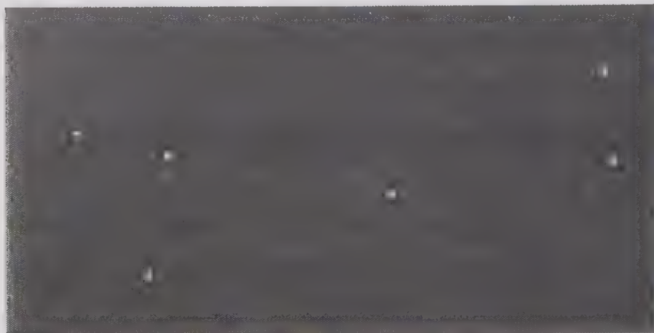
III

Experimento N° 2 - F_1 y F_2 abiertas
Un fotón sobre P a la vez

Hemos dicho en otra parte, que en la actualidad puede regularse la emisión de luz hasta el límite de emitir ondas/fotones con $E = h\nu$. Esto significa que S logra emitir luz con energía $E = h\nu$ y por lo tanto equivalente a fotones (en realidad cuantones) enviados de a uno sobre el dispositivo de la Fig.01. A pesar de haber dicho que los fotones eran partículas puntuales, debemos aceptar que de algún lado sacan sus propiedades ondulatorias que les permite, cuando son muchos, construir curvas de interferencia como en Experimento N°1. No sabemos cómo lo hacen pero lo hacen. Por eso podríamos suponer que emitir un fotón es parecido, de algún modo a emitir una onda de muy baja energía (de hecho son las dos cosas a la vez). Por lo visto hasta ahora estamos habilitados a suponer, para los fotones individuales, las características duales de siempre, aunque si se presentan en grandes cantidades interfieren como ondas.

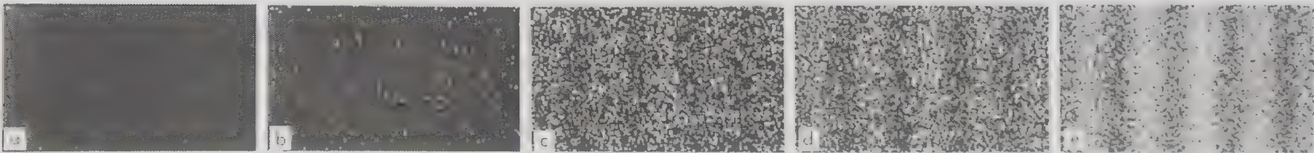
Si suponemos que un fotón es también una onda, actuará como lo hizo antes en el Experimento N°1, es decir, se difractará al llegar a F_1 y F_2 e interferirán sobre la pantalla R que, recordamos, tiene adosada una lámina fotosensible. Como hemos visto, las ondas, difractadas provenientes de cada rendija llegan a todos los puntos de R e interfieren en todos ellos, de modo que tendrían que aparecer las franjas de interferencia, claro está, muy débilmente registrada ya que $h\nu$ es muy poca energía. Pero esto no ocurre, porque si la emulsión registra la onda interfiriendo como en el experimento anterior, lo hará sobre toda la extensión de la misma reaccionando con ella en procesos que necesariamente involucran energías menores a $h\nu$ y esto, Planck y lo que vino después demostraron que no era posible. El cuantón que atravesó F_1 y F_2 y llegó a R no pueden actuar como en el Experimento N°1, porque, repetimos, a tan baja energía no puede mostrarse como una onda extensa, no obstante, si puede hacerlo como partícula puntual, ya que, con esta versión alternativa de si misma estará implicada en un proceso individual en el que podrá transferir la totalidad de la energía $h\upsilon$ que trasporta. El resultado es un impacto en la película que deja registrado un punto y no las usuales franjas de interferencia:

Fig.06



En la Fig.06 se observa una película con varios impactos de fotones de energía $h\nu$ emitidas sucesivamente. Esta figura no tiene nada que ver con la registrada Fig.04 (franjas de interferencia), aquella nos confirmaba el carácter ondulatorio de la luz, pero esta aparenta negarlo, y en ambos casos están involucrados fotones. Repitamos entonces que los fotones tomados de a muchos actúan como ondas pero si son pocos lo hacen como partículas. En este punto la evidencia reunida ya implica un comportamiento, excepcional, ya que aquello que se trasladó a R como una onda, cuando impactó sobre ella, en vez de onda se transmutó en partícula. En el mundo clásico debiera haber registrado una onda, no importa cuán baja fuera la energía que transportara.
A priori, con los primeros impactos, no podemos predecir su distribución sobre R. La imagen de la Fig.06 no nos informa cómo se distribuyeron los 6 visibles. En vista de ello, seguimos emitiendo fotones con la misma energía $E = h\nu$ separados uno de otro por un tiempo elegido al azar, de modo que no haya ninguna relación causal entre cada fotón emitido, por las dudas que pudiéramos sospechar alguna interacción entre ellos. Sucesivamente estos cuantones actuarán todos de la misma forma, es decir, llegarán a R e impactarán la emulsión marcando un punto sobre ella. Si esperamos el tiempo suficiente obtendremos los siguientes registros a medida que vayamos incrementando el número de impactos sobre R, imágenes fotográficas de la FIg.07 desde a hasta e.

Fig.07



En este punto debemos olvidar cualquier posible comportamiento clásico del fenómeno ya que la disposición al azar en que hemos enviado los fotones, de a uno, no podía formarse la imagen Fig.07e en la que se obtiene franjas de interferencia idénticas a las que se exhiben la Fig.04.
Los fotones emitidos de a uno y separados por un tiempo al azar, de minutos, días o semanas debieran haber creado, después de un tiempo suficiente (finito), una imagen tipo "ruido blanco" pero nunca una estructura con franjas de interferencia. Esto significa que cada onda, fotón o lo que sea (cuantón), que llegaron a F_1 y F_2 actuó individualmente aunque sabiendo ubicarse correctamente para formar las franjas de interferencia que le correspondía al dispositivo experimental de la Fig.01. Así las cosas, el resultado no pudo deberse a interacciones desconocidas entre las partículas anterior y posterior o con las rendijas, aunque es bien difícil imaginar cuáles podrían ser. Esta alternativa se eliminó enviando cada fotón en instantes al azar. La estructura de las franjas esta estrictamente controlada por la características del aparato, es decir, distancia entre F_1 y F_2, distancia entre P y R, frecuencia ν. Repitámoslo, cada fotón que llegó a R, no interactuó con ninguno anterior ni ninguno posterior pero pudo construir finalmente las franjas de la Fig.07e. Por eso se hicieron experimentos enviando las partículas de a una. No es posible hablar de interacciones entre las partículas que llegan al blanco ya que, como hemos dicho varias veces, podríamos distanciar las partículas en el tiempo lo suficiente (por ejemplo una por día en un momento elegido al azar del día) como para disminuir y anular cualquier interacción razonable entre ellas. Debemos admitir que cada fotón actuó individualmente. En los experimentos con las dos rendijas abiertas, lanzando partículas de a una, se observa que cada partícula, luego de pasar por alguna de las rendijas, sabe situarse en el lugar que le corresponde para luego de una multitud de impactos el resultado sea una figura de interferencia. Cada partícula actúa coordinadamente con las otras sin que medie ningún mecanismo de interacción entre ellas. Cabe preguntarse ahora ¿qué parte de las franjas construyeron los fotones que pasaron por F_1 y cual los que pasaron por F_2?. Esta hipótesis tiene sentido pues parece ser que los fotones tienen en solitario capacidades propias de las ondas electromagnéticas clásicas, aparte, naturalmente, de las de partícula puntual. Haremos entonces otro experimento, tapando sucesivamente cada una de las aberturas F_1 y F_2 de la pantalla P, y enviando N fotones espaciados al azar, como en el experimento anterior, Verificaremos ahora si las franjas de interferencias son construidas por los fotones individualmente pasando por una abertura o la otra La cantidad N de fotones la elegimos suficientemente grande de modo de saturar la película fotográfica y obtener una imagen equivalente a la Fig.07e.

IV

Experimento N° 3 - Una de las aberturas cerrada y la otra abierta Un fotón sobre P a la vez

Procedemos con dispositivos como los exhibidos en las FIg.08a,b

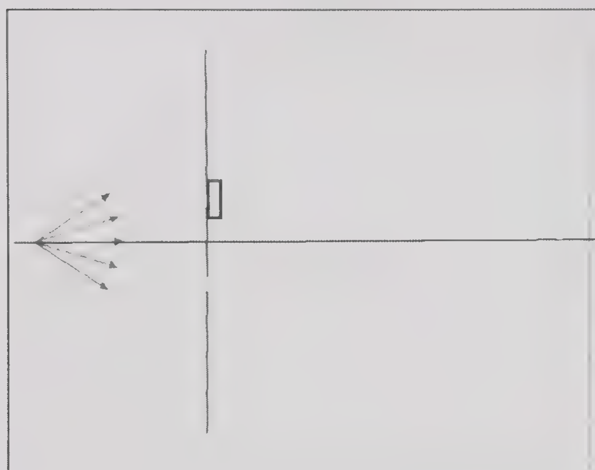


Fig.08a

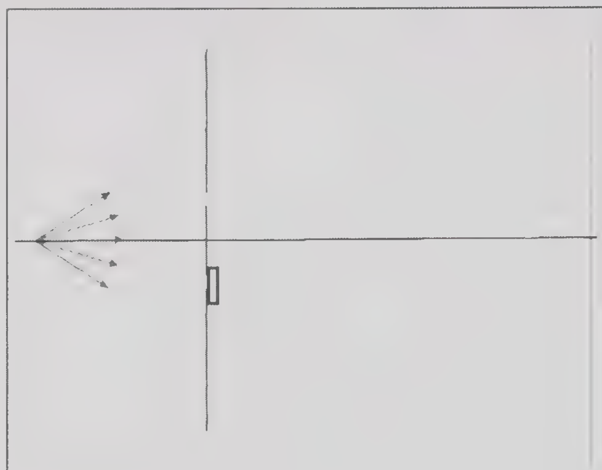


Fig.08b

En cada caso enviamos N fotones, espaciados temporalmente al azar, como en el Experimento N° 2, y en cantidad suficientes para crear las franjas de la Fig.07e. Es decir, en cada caso cada abertura puede recibir, en promedio, $\frac{N}{2}$ fotones de los N emitidos, y con estos construir la Fig.07e. El resultado de la experiencia arroja los siguientes resultados:

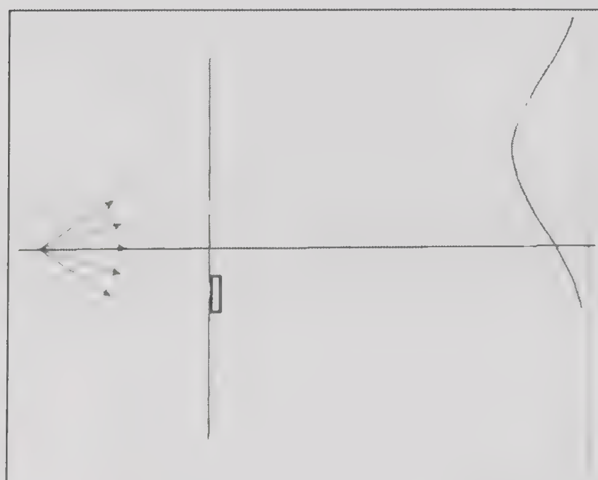


Fig.09a

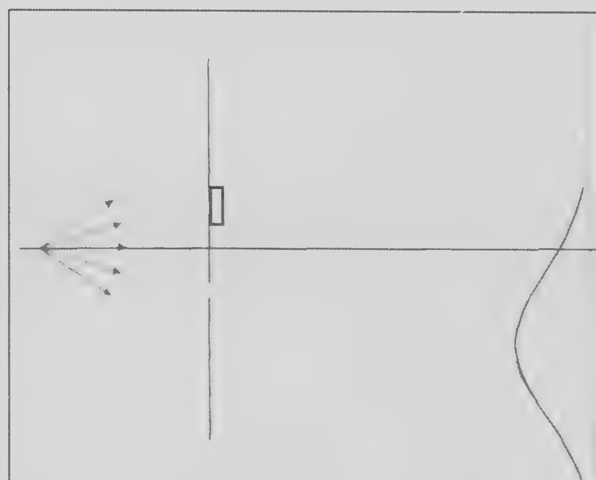


Fig.09b

Este experimento muestra que los fotones pasando por una abertura (una rendija abierta y la otra cerrada) no tienen propiedades ondulatorias y actúan, en cada caso, como partículas puntuales. Adelantémonos a decir que este comportamiento es típico en la MC, los objetos cuánticos muestran su naturaleza según sea el tipo de experimento a que se los somete. Un cuantón actúa como partícula cuando el experimento es para medir propiedades de las partículas y actúa como onda cuando este se aplica para medir propiedades de las ondas. Mientras no se lo observe, no es ni onda ni partícula pero tiene la potencialidad de ser uno u otro si las circunstancias del experimento requieren de una u otra fisonomía.

Está claro que la pantalla P con una sola rendija implica que el cuantón[19] debe seguir una trayectoria en particular, y las trayectorias son una propiedad típica de las partículas. Dos rendijas abiertas impide hablar de trayectoria, solo las ondas podrían pasar por las dos a la vez, si este fuera el caso el cuantón actuaría como onda. Si mantenemos una rendija abierta y otra cerrada, cada cuantón que pase por P actuará como partícula, y en carácter de tal, creará los registros de las figuras Fig.09a.b Pero ahora, cabe la pregunta, ¿Por qué dos rendijas abiertas hacen que un fotón, individualmente e independientemente, de los que vinieron antes o después, puede ubicarse correctamente en la estructura de las franjas y puedan construir figuras de interferencia idénticas a las que se forman cuando las emisión tiene energía mucho mayor a $h\nu$? Y sobre todo, ¿Si el fotón, como es lógico, debe pasar por una y solo una rendija para llegar R y formar las franjas de interferencia, para que necesita la otra abierta?

V

Experimento N° 4 - F_1 y F_2 abiertas
Un fotón sobre P a la vez

En este experimento que repite el Experimento 2 se obtiene, como era de esperar, los mismos resultados. Es decir, la figura final Fig.07e. La conformación de esta figura de interferencia necesita la presencia de las dos rendijas abiertas. Por lo tanto, el cuantón que en este caso debería ser un fotón, dicho de otra forma, una partícula individual, debería pasar por una de las dos rendijas abiertas. Arriba nos hemos preguntado ¿En este caso para qué necesita la otra abierta? Porque si no hay dos rendijas abiertas, el cuantón se acumula como lo harían las partículas clásicas, Fig.09a,b , y no con franjas de interferencia como en las Fig.04 o Fig.07e

Una hipótesis es que el cuantón se duplique y pase una copia de si mismo por la otra rendija de modo de interferir y posicionar adecuadamente su impacto sobre la emulsión. Pero hay una dificultad, sea partícula u onda aquello que llegó a P involucra una energía total igual a $h\nu$, por lo tanto, si suponemos duplicaciones estas deben

19 Haremos uso de este nombre para referirnos a un objeto cuántico del que no puede afirmarse su naturaleza de onda o partícula.

llevarse, para cada rendija, parte de esa energía total $h\nu$, pero sabemos que eso no es posible. Los procesos electromagnéticos en los que interviene la luz, con una frecuencia ν, no pueden transferir energías menores de $h\nu$. Es decir, los objetos que, en los experimentos de Einstein o de Compton, fueron llamados partículas no puede dividirse más y otro tanto los objetos ondulatorios que intervinieron en la solución de la catástrofe del ultravioleta en las emisiones del cuerpo negro. En este Experimento Nº4 intervienen ese tipo de objetos y ese tipo de objetos no pueden dividirse para pasar por las dos rendijas… sin embargo algo físico tuvo que atravesarlas, puesto que es radicalmente diferente que una rendija esté abierta o cerrada, en un caso el cuantón actúa como onda en el otro como partícula.

Pues bien, admitiremos que ambas rendijas fueron atravesadas por algo, pero ese "algo" debía existir como tal al ser emitido por la fuente S. No podemos llamarlo partícula, ni onda, no es una partícula ni una onda, es un objeto cuántico absolutamente ajeno a cualquier imagen clásica que se le quiera dar. No se lo puede imaginar como una especie de superposición de onda + partícula, ni una onda acompañando a la partícula o pegada a la misma (tal como pensaba de Broglie). Cualquier imagen "para-clásica" que intentemos resulta absurda para la misma física clásica y peor para la mecánica cuántica. Ese objeto, al que hemos llamado cuantón en buena parte de este texto, asume un aspecto específico según qué tipo de experimento estemos preparando. Sólo cuando se realice ese experimento se exhibirán, y se podrán medir, las características del mismo. Antes de ese momento el objeto cuántico subsume sus datos en un objeto matemático que lo representa llamada Función de Onda del objeto cuántico. El cuantón no es una función de onda, repetimos, una función de onda es un objeto matemático y el cuantón es un objeto físico, muy difícil de entender, por supuesto, pero objeto físico al fin.

A pesar de estas advertencias, el mismo Schrödinger le daba una naturaleza física a la función de onda, y suponía que era una especie de objeto físico que acompanaba a cada partícula.... se equivocaba.

VI

En el 1er. cuarto del siglo XX se desarrolló la base matemática de la teoría cuántica, por lo menos en dos formulaciones de la mecánica cuántica: la de Heisenberg y la Schrödinger, completada por la notación, enfoques teóricos y geniales aportes de Paul A. M. Dirac. En realidad en la construcción de la teoría más perfecta desarrollada por el hombre intervinieron una multitud de eminentes investigadores que en 40 o 50 años desde el 1900 lograron el milagro. Estos han sido los cimientos del desarrollo formidable de la teoría que hoy conocemos y sigue creciendo.

La teoría cuántica supone para cualquier objeto físico que, suponemos existente en el espacio (x,y,z,t) pero que no ha sido medido, la existencia de una función llama Función de Onda $\psi(x,y,z,t)$ o más compactamente $\psi(\vec{r},t)$ donde (x,y,z,t) y $\vec{r}$ están re-

feridos a un sistema de coordenadas cartesianas[20]. Esta función se obtiene resolviendo la Ecuación de Schrödinger:

$$i\hbar\frac{\partial\psi\left(\vec{r},t\right)}{\partial t}=-\frac{\hbar^2}{2m}\Delta\psi\left(\vec{r},t\right)+V\left(\vec{r},t\right)\psi\left(\vec{r},t\right).$$

donde $\hbar=\dfrac{h}{2\pi}$

$V\left(\vec{r},t\right)$ energía potencial del sistema

m masa de la partícula[21]

$\Delta\equiv\dfrac{\partial^2}{\partial x^2}+\dfrac{\partial^2}{\partial y^2}+\dfrac{\partial^2}{\partial z^2}$ operador laplaciano

Una vez resuelta esta ecuación diferencial se obtiene $\psi\left(\dot{r},t\right)$, una función compleja que representa, o tiene incorporada, toda la información física que podemos obtener del sistema. Su utilidad práctica consiste en que si le aplican operadores adecuados podemos conocer las propiedades dinámicas del sistema, o bien incluidas en expresiones del tipo $\left|\psi\left(\dot{r_0},t_0\right)\right|^2 dv$ en donde dv es un elemento de volumen elemental ubicado en $\left(\dot{r_0},t_0\right)$ y $\left|\psi\left(\dot{r_0},t_0\right)\right|$ el módulo al cuadrado de $\psi\left(\dot{r_0},t_0\right)$ nos da la probabilidad dP de encontrar al sistema en ese volumen elemental. Esta probabilidad no debe interpretarse diciendo que el sistema se halla físicamente en alguna parten que nosotros no conocemos y que si lo buscamos en $\left(\dot{r_0},t_0\right)$ tenemos la probabilidad $dP=\left|\psi\left(\vec{r_0},t_0\right)\right|^2 dv$ de encontrarlo allí. El verdadero significado de dP es que el sistema está en todo el espacio en el que está definida la función y tiene la probabilidad dP de estar en $\left(\dot{r_0},t_0\right)$ lo busquemos o no allí. Cuando se mide el sistema cuántico asume un estado y se obtiene una medida del mismo. La función de onda colapsa al medirse.

Volviendo al Experimento N° 4 - F_1 y F_2 abiertas – un fotón a la vez sobre P, dijimos que cruza la pantalla P por ambas aberturas un cuantón, sea lo que esto sea y llámelo como se lo llame. Ese cuantón tiene asociada una $\psi\left(\dot{r},t\right)$ que en este caso, corresponde a una onda esférica[22], al resolver la ecuación de Schrödinger debe tener la forma:

20 No necesariamente tienen que ser coordenadas cartesianas, basta un sistema de referencia completo.

21 En esta fórmula la masa se refiere a la aspecto "particulista" del cuantón, sin embargo la Teoría de la Relatividad iguala masa y energía a través de $e=mc^2$ es decir, la energía que transporta una onda tiene su equivalencia en masa

22 Suponemos para $\psi_{F_1}\left(\vec{r_1},t\right)$ $\psi_{F_2}\left(\vec{r_2},t\right)$ son soluciones en ondas esféricas

$\psi(\vec{r},t)=\psi_{F_1}(\vec{r_1},t)+\psi_{F_2}(\vec{r_2},t)$ en donde $\psi_{F_1}(\vec{r_1},t)$ es una función de onda que describe al cuantón pasando por F_1 y $\psi_{F_2}(\vec{r_2},t)$ la correspondiente al cuantón pasando por F_2. Por comodidad para $\psi_{F_1}(\vec{r_1},t)$ medimos la posición desde la ubicación de F_1 y otro tanto para $\psi_{F_2}(\vec{r_2},t)$ desde F_2 . Entonces si escribimos estas funciones de la siguiente manera:

$$\psi_{F_1}(\vec{r_1},t)=A_1(\vec{r_1})e^{ikr_1+i\omega t}$$
$$\psi_{F_2}(\vec{r_2},t)=A_2(\vec{r_2})e^{ikr_2+i\omega t}$$

en donde $A_1(\vec{r})=A_2(\vec{r})\propto\frac{A}{|\vec{r}|}$ son números reales[23]

La función de onda $\psi(\vec{r},t)=\psi_{F_1}(\vec{r_1},t)+\psi_{F_2}(\vec{r_2},t)$ siendo $\vec{r_1}=\vec{r_1}(\vec{r})$ y $\vec{r_2}=\vec{r_2}(\vec{r})$ puede escribirse:

$$\psi(\vec{r},t)=A_1(\vec{r_1})e^{ikr_1+i\omega t}+A_2(\vec{r_2})e^{ikr_2+i\omega t}$$

Por lo visto más arriba la probabilidad de que el cuantón sea hallado el dv. Ubicado por ejemplo sobre el eje x y en el punto p (ver Fig.10) es $|\psi(\vec{r},t)|^2\,dv$ por lo tanto:

$$|\psi(\vec{r},t)|^2=\left[A_1(\vec{r_1})e^{ikr_1+i\omega t}+A_2(\vec{r_2})e^{ikr_2+i\omega t}\right]\left[A_1(\vec{r_1})e^{ikr_1+i\omega t}+A_2(\vec{r_2})e^{ikr_2+i\omega t}\right]^*$$ o sea

$$|\psi(\vec{r},t)|^2=A_1^2(\vec{r_1})+A_2^2(\vec{r_2})+2A_1(\vec{r_1})A_2(\vec{r_2})\cos[k(r_2-r_1)]$$

Calculemos ahora en esta última (r_2-r_1)

Observemos en la Fig.10 que $\frac{(r_2-r_1)}{f}\simeq\frac{x}{L}$ luego $(r_2-r_1)\simeq\frac{xf}{L}$

Como se aprecia en la Fig.10 $|\vec{r_1}|\simeq|\vec{r_2}|\simeq|\vec{r}|$ podemos aproximar en $|\psi(\vec{r},t)|^2$

$$A_1(\vec{r})\simeq A_2(\vec{r})\simeq\frac{A}{|\vec{r}|}$$

$k(r_2-r_1)\simeq\frac{2\pi xf}{\lambda L}$ luego

$$|\psi(\vec{r},t)|^2=\frac{2A^2}{r^2}+\frac{2A^2}{r^2}\cos\left(\frac{2\pi xf}{\lambda L}\right)=\frac{2A^2}{r^2}\left(1+\cos\left(\frac{2\pi xf}{\lambda L}\right)\right)$$

Finalmente la probabilidad que se deduce de la función de onda resulta

23 Son números reales porque suponemos que cualquier diferencia de fase se produce de F_1 y F_2 en adelante, es decir por la diferencia en los caminos r_1 r_2 recorrido para llegar a la pantalla con la emulsión fotosensible, esta diferencia de fase queda subsumidas en las exponenciales complejas de la solución

$$\left|\psi\left(\vec{r},t\right)\right|^2 = \frac{2A^2}{r^2}\cos^2\frac{\pi x f}{\lambda L}$$

Notemos que a partir de razonamientos cuánticos llegamos finalmente a la fórmula de interferencia "clásica",

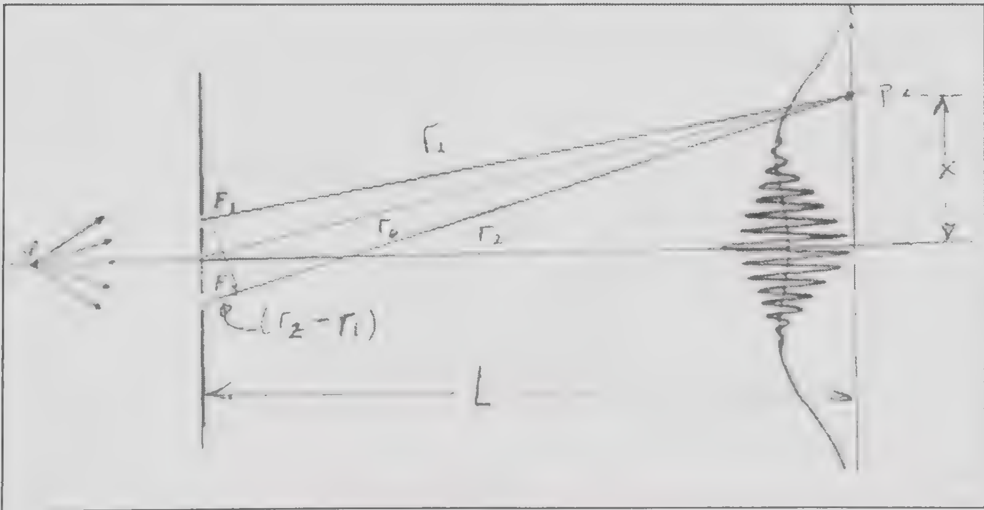
La probabilidad calculada tiene máximos en $x=\frac{n\lambda L}{f}$ con $n=0,1,2,3,...$ por lo tanto la distancia entre dos máximos n y n+1 es:

$x_n=\frac{n\lambda L}{f}$ $\quad x_{n+1}=\frac{(n+1)\lambda L}{f}$ $\quad$ luego $\quad x_{n+1}-x_n=\frac{\lambda L}{f}$ es el tamaño de las franjas.

Cada cuantón que llega a la pantalla con la emulsión fotográfica colapsa su función de onda y dispara al azar un número al que le corresponde la probabilidad de tener esa posición x

Se trate de uno solo o una cantidad masiva de cuantones que pasan la pantalla P por las rendijas F_1 y F_2 sus funciones de onda interferirán y de ella se inferirá la probabilidad sobre la emulsión:

Fig.10



así como las franjas que ya hemos visto para las ondas electromagnéticas y los fotones aislados enviados de a uno. En este caso las franjas son entidades matemáticas, no físicas como las otras, y a partir de las mismas sabremos cómo se distribuirán los fotones al azar sobre la emulsión. Insistamos otra vez, que son ondas o partículas cuando impactan, es decir, cuando se las observa, pero no antes.

VII

Cabría la posibilidad de que, en efecto, el cuantón que pasa por F_1 sea en realidad una partícula, un fotón, y que se duplique y pase por F_2 también. Dentro de las rarezas que hemos estado describiendo, esta sería una más. Sin embargo hay un problema. La energía de la primera partícula es $h\upsilon$, y si tiene que duplicarse para pasar también por la otra rendija tendremos otra cantidad $h\upsilon$ que aparece en el instante de atravesar F_1, o F_2. Ahora bien la MC permite que puedan aparecer partículas de la nada (Energía del vacío) pero, si eso ocurre, lo hacen durante un tiempo en el que es imposible verificar su existencia y siendo así se conserva la energía y no se viola la 1ra. ley de la Termodinámica. En esto interviene el famoso Principio de Heisenberg que relaciona energía y tiempo:

$$\Delta E.\Delta t \geq \hbar$$

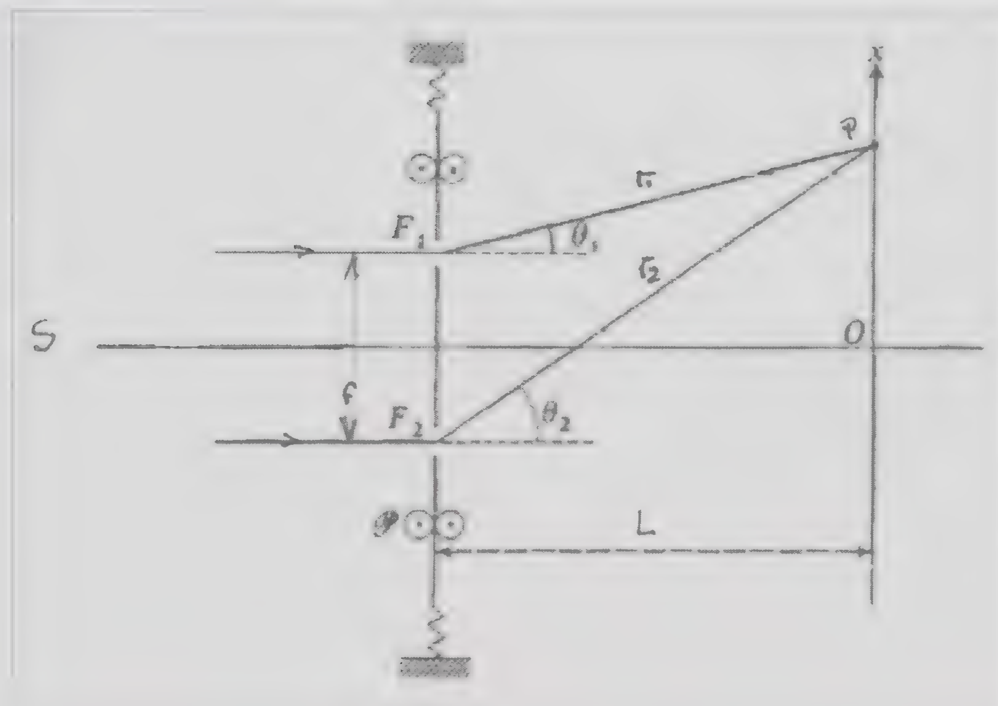
donde ΔE y Δt son las incertidumbre de la energía y del tiempo de un proceso físico. En nuestro caso ΔE es precisamente $h\upsilon$, la energía de la partícula inexistente que suponemos se crea precisamente en el proceso de pasar F_1 o F_2.
Resulta entonces reemplazando en la anterior con $\Delta E = h\upsilon$:
$h\upsilon.\Delta t \geq \hbar$ luego $\upsilon.\Delta t \geq 2\pi$, finalmente: $\Delta t \geq 2\pi T$ donde $T = c\lambda$ y c velocidad de la luz
por lo tanto $c\Delta t \geq 2\pi\lambda > \lambda$
En esta última desigualdad $c\Delta t$ es la incertidumbre en la distancia por r_1 o r_2, que puede alcanzar la partícula recién creada, es decir es la incertidumbre de la cantidad $\Delta(r_2 - r_1)$. Sin embargo más arriba encontramos que $(r_2 - r_1) \simeq \frac{xf}{L}$ por lo tanto
$c\Delta t = \Delta(r_2 - r_1) = \Delta x \frac{f}{L} > \lambda$ donde Δx es la incertidumbre en la posición de los impactos registrados sobre el eje x de la pantalla.

Al final obtenemos: $\Delta x > \frac{\lambda L}{f}$ donde $\frac{\lambda L}{f}$ distancia entre dos máximos consecutivos es decir, el tamaño de la franjas es inferior al intervalo de incertidumbre Δx creado por la duplicación de la partícula, por lo tanto la franjas desaparecen. No hay interferencia. Pero esto no ocurre al hacer el experimento con el dispositivo de Young por lo cual la hipótesis de la duplicación de la partícula, es falsa. Esto nos indica que por F_1 y F_2 pasan solo cuantones que sí se duplican y no partículas, en este caso fotones.

VIII

Experimento Nº 5 - F_1 y F_2 abiertas
Un fotón sobre P a la vez
Determinación del recorrido

Fig.011



El dispositivo de la Fig.01, con las dos rendijas abiertas, nos permite recibir en la pantalla emulsionada ondas o partículas, según enviemos muchos cuantones o pocos enviados de a uno, aunque, en este último caso, si los cuantones, espaciados en el tiempo, son también muchos, terminaremos también con franjas de interferencia. En el primer caso el dispositivo está preparado para recibir ondas, en el segundo puede evidenciar la presencia de partículas. Es decir según cómo preparemos el experimento, el cuantón asume uno u otra naturaleza. ¿Cuando decide el cuantón que aspecto tomar? No lo sabemos. Pero lo que sí sabemos, que depende del dispositivo qué va pasar al final, mientras tanto el objeto cuántico que viaja desde S a la pantalla emulsionada es un objeto que tiene capacidades de ser una cosa u otra.

Sea lo que sea, la "cosa" que llega a las rendijas, no son partículas puntuales, es decir fotones, ni ondas electromagnéticas, sólo cuando impacten en la pantalla con la emulsión asumirán una de estos roles. Mientras tanto nosotros insistimos en llamarlos cuantones que no son ni una cosa ni la otra. Como tales sólo pueden tener descripción a través la función de onda que resuelve la Ecuación de Schrödinger asociada al problema.

Imaginemos ahora a la pantalla P montada sobre un dispositivo que pueda deslizarse verticalmente, Fig.11, y que dispone, para absorber y contrarrestar los impulsos verticales, dos resortes conectados en sus extremos de tal forma que si un cuantón incide sobre una rendija, esta lo desviará absorbiendo la componente vertical del impulso que trae del cuantón. Estamos suponiendo a la rendija cierto grado de materialidad que hace que el cuantón choque contra los bordes de la misma desviándolo. En efecto, tal como podemos sospechar, hemos instalado, a mitad de camino, entre S y la pantalla sensible, un dispositivo para detectar partículas sobre la pantalla P. Si somos capaces de decidir por qué camino ha ido el cuantón, éste, instantáneamente, se transformará en partícula puntual, fotón, dejando absolutamente de lado, su fisonomía ondulatoria. Este es un caso de cómo el cuantón "decide su aspecto" según se lo quiera medir. El objeto cuántico se convierte en partícula, por lo tanto el dispositivo con las dos rendijas abiertas, que estaba preparado, para medir ondas pasa se un mecanismo para observar partículas.

El cuantón que llegó a una de las rendijas e impacto en sus bordes, instantáneamente deja de ser cuantón, es decir "la cosa", especie de monstruo que mezcla lo inmiscible, entidad indescriptible medio partícula y medio onda, para pasar a ser de lleno un fotón con las características dinámicas heredadas del cuantón, es decir frecuencia ν que incide sobre la rendija con una energía $E = h\nu$ y un impulso $\vec{p} = \hbar\vec{k}$ siendo $|\vec{k}| = \frac{2\pi}{\lambda} = \frac{2\pi\nu}{c}$. Sale de la rendija F_1 , ya convertido en fotón, con la dirección θ_1 y llega al punto p (ver Fig.11) con el impulso $\left|\vec{p}^{\theta_1}\right| = \frac{h\nu}{c}$. Con las componentes vectoriales $\vec{p}_{\parallel}^{\theta_1} = \widehat{e}_{\parallel}\frac{h\nu}{c}\sin\theta_1$ y $\vec{p}_{\perp}^{\theta_1} = \widehat{e}_{\perp}\frac{h\nu}{c}\cos\theta_1$, paralela y perpendicular, respectivamente, a la pantalla con las rendijas

La componente $\vec{p}_{\parallel}^{\theta_1}$ es absorbida por la pantalla, por lo tanto esta adquiere el impulso $\vec{p}_{\parallel}^{\theta_1} = -\widehat{e}_{\parallel}\frac{h\nu}{c}\sin\theta_1$

Si el fotón hubiera pasado por la rendija F_2 tendríamos un impulso $\vec{p}^{\theta_2} = -\widehat{e}_{\parallel}\frac{h\nu}{c}\sin\theta_2$.

Ahora bien, al medir el impulso que adquirió la placa por el pasaje del fotón, debemos poder diferenciar el impulso debido al fotón que pasa por F_1 del que pasa por F_2, es decir, debemos poder diferenciar con toda claridad la cantidad:

$$\left|\vec{p}_{\parallel}^{\theta_1} - \vec{p}^{\theta_2}\right| = \left|-\frac{h\nu}{c}\sin\theta_1 + \frac{h\nu}{c}\sin\theta_2\right| = \frac{h\nu}{c}\left|\sin\theta_2 - \sin\theta_1\right|$$

Si la placa tiene características cuánticas, es decir, su tamaño permite evidenciar las propiedades cuánticas de los objetos, para poder diferencia las medidas, debemos poder diferenciar la cantidad $\left|\vec{p}_{\perp}^{\theta_1} - \vec{p}_{\perp}^{\theta_2}\right|$, que es la diferencia que tendrá el impulso de la placa debida al fotón que paso por F_1 respecto del que paso por F_2. Si no podemos diferenciar estos valores no sabremos por donde pasó. Pero para poder diferenciarlos

debe verificarse: $\left|\vec{p}_{\perp}^{\,\theta_1} - \vec{p}_{\perp}^{\,\theta_2}\right| \gg \Delta p$ siendo Δp la incertidumbre en la medición del impulso de la pantalla con las rendijas, según el principio de Heisenberg,

Luego debemos desarrollar la expresión:

$$\frac{h\nu}{c}\left|\sin\theta_2 - \sin\theta_1\right| \gg \Delta p$$

Ahora bien, tenemos $\mathrm{tag}\theta_2 = \frac{\frac{f}{2}+x}{L}$ siendo f distancia entre las rendijas, x posición del punto p considerado sobre la pantalla sensible y L distancia entre las pantalla.

Asimismo será $\mathrm{tag}\theta_1 = \frac{x-\frac{f}{2}}{L}$

Luego, si suponemos que $\frac{f}{2} \pm x \ll L$, resulta que

$$\mathrm{tag}\theta_1 = \frac{x \pm \frac{f}{2}}{L} \Rightarrow \theta_1 \simeq \frac{x-\frac{f}{2}}{L} \Rightarrow \sin\theta_1 \simeq \frac{x-\frac{f}{2}}{L}$$

y $\theta_2 \simeq \frac{x+\frac{f}{2}}{L} \Rightarrow \sin\theta_2 \simeq \frac{x+\frac{f}{2}}{L}$ por lo tanto reemplazando

$$\frac{h\nu}{c}\left|\frac{f+2x}{2L} - \frac{2x-f}{2L}\right| \gg \Delta p \Rightarrow \frac{h\nu}{c}\frac{f}{L} \gg \Delta p \text{ y siendo } \frac{h\nu}{c} = \frac{h}{\lambda} \Rightarrow \frac{h}{\lambda}\frac{f}{L} \gg \Delta p$$

Pero $\Delta p \Delta x \geq h \Rightarrow \Delta p \geq \frac{h}{\Delta x}$ [24]

$$\frac{f}{\lambda L} \gg \frac{1}{\Delta x} \Rightarrow \Delta x \gg \frac{\lambda L}{f}$$

Pero siendo $\frac{\lambda L}{f}$ distancia entre dos franjas consecutivas, la indeterminación en x es $\Delta x \gg \frac{\lambda d}{a}$ o sea mucho mayor al ancho de las franjas, esto significa que dos puntos que disten menos de Δx no pueden ser separados entonces, evidentemente, no puede visualizarse las franjas. Por lo tanto, como ya podíamos anticiparlo, si se intenta, conocer la trayectoria del fotón, que es efectivamente lo que estamos haciendo ya que la cantidad $\left|\vec{p}_{\perp}^{\,\theta_1} - \vec{p}_{\perp}^{\,\theta_2}\right|$ nos indica, según sea mayor o menos que 0, si pasó por la rendija superior o inferior respectivamente, Por lo tanto, lo hecho, significa, ni más ni menos,

24 El Δp que introducimos aquí corresponde a la incerteza en los impulsos vinculado a la placa de las rendijas, por lo tanto él Δx se tendría que referir a la misma. Ahora, bien tengamos en cuenta que la coordenada x con la que se miden los desplazamientos de la placa es la misma que se utiliza para ubicar las franjas en la pantalla.

haber realizado, un experimento que evidencia una característica de la partículas, por lo tanto, el cuantón asume el rol de partícula y deja el de onda, consecuentemente desaparecen las franjas de interferencia, acumulando sobre la pantalla una curva como se muestra en la FIg.05, sin franjas de interferencia a pesar de estar las dos rendijas abiertos. Este el precio por conocer la trayectoria de cada fotón. Es evidente que el observador decide el aspecto que va asumir el cuantón. Si prescindiera de conocer la trayectoria, sobre la pantalla emulsionada se presentarían las franjas de interferencia. Evidentemente la pantalla que tiene las dos perforaciones debe ser tal que $\left|p^{\theta_1} - p^{\theta_2}\right| \ll \Delta p$ [25] donde Δp es la indeterminación en el impulso que afecta a las placas. Es decir, la pantalla con las perforaciones tiene que tener el tamaño de un objeto clásico para evitar que esta se mueva cuando pasan las rendijas y nos indique por donde pasó el cuantón. SI esto llega a suceder, como ya vimos, el cuantón instantáneamente se convierte en fotón. Si esto no sucede, el cuantón transpone la pantalla P por F_1 y F_2 a la vez e interfiere en la pantalla emulsionada en donde asume las características de onda… porque el experimento, allí, está preparado para observar ondas.

Las mismas conclusiones resultan al suponer que a F_1 y F_2 llegan cuantones de a uno. Podría pensarse que lo emitido con energía $h\nu$ es, en realidad, un fotón, o sea una partícula que viaja hacia la pantalla con emulsión fotosensible, pero que cuando llega a las rendijas F_1 y F_2 elige una de ellas y sigue viaje otra vez como fotón. Pero no puede ser una partícula a secas, porque ya vimos que un número suficiente de fotones en esas condiciones termina formando franjas de interferencia que, de ninguna forma, las partículas puntuales están capacitadas para hacerlo. De modo que, nuevamente, tenemos que insistir que lo que vuela sin ser observado son cuantones que F_1 y F_2 pasan por las dos rendijas. Otra cosa muy distinta ocurre, como vimos, si intentamos medir los impulsos con el dispositivo de la Fig.11 o tapamos una de las rendijas como en las Fig.08a,b. En estos casos el cuantón "sabe" que queremos conocer su trayectoria y se comporta como fotón, dejando de interferir como onda.
También podría averiguarse el camino que siguió el fotón que llega a la pantalla sensible y que hemos estado enviando de a uno, adaptando el dispositivo de la Fig.11 a la pantalla sensible. Pues bien, el resultado sería exactamente igual, los fotones que llegaran a ella no formarían franjas de interferencia y sólo se detectarían los "montículos" de las Fig.09a,b. Nuevamente hemos adaptado sobre un experimento para detectar ondas en otro para detectar partículas, por lo tanto la "parte ondulatoria" del cuantón no se muestra y sólo aparece la del fotón.

Podríamos pensar, sin embargo, que los cuantones que viajan a F_1 y F_2, en el dispositivo de la Fig.11 (preparado para detectar por que rendija paso el cuantón) se conviertan allí en ondas electromagnéticas. En este caso, por la simetría del dispositivo, Fig.11, y siendo las ondas que puede emitir S, esféricas o planas, no habría en las

25 Si el sentido de la desigualdad cambia en $\Delta x \gg \frac{\lambda d}{a}$, y pasa a ser $\Delta x \ll \frac{\lambda d}{a}$ obviamente las franjas van a ser visibles, pero ya no se sabrá por donde vino el fotón.

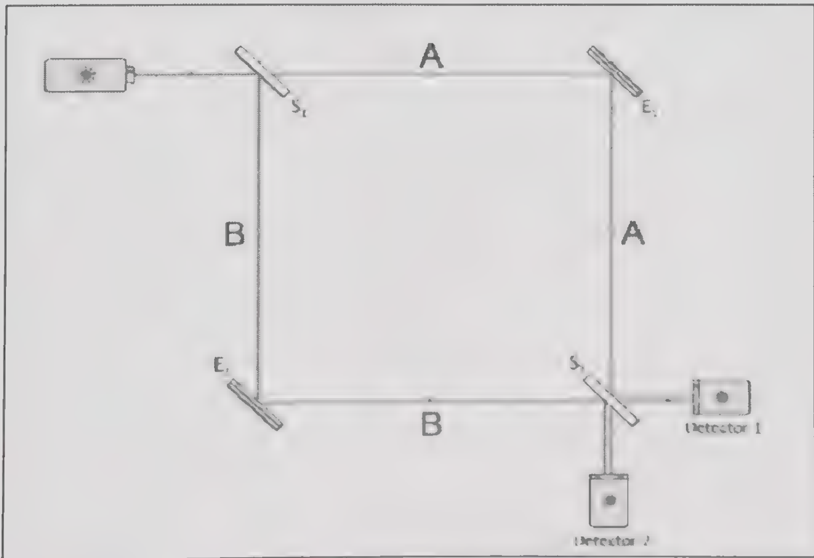
rendijas intercambio de momento (que es lo necesario para detectar las trayectorias seguidas) el dispositivo de la Fig.11, no registra nada y no se diferencia en nada del de la Fig.02 por lo tanto, deja pasar las ondas que irán a formar franjas de interferencia. Sin embargo, el experimento mostraría la ausencia de franjas. Esto es debido a que la placa P existe montado un dispositivo para detectar partículas al que de alguna forma responde el cuantón actuando en ese instante como partícula al marcar una trayectoria y, siendo así, omite su naturaleza ondulatoria, no formando las franjas de interferencia.

Parte II

Interferómetro de Mach-Zehnder
Introducción

Este dispositivo nos depara grandes sorpresas, como es habitual en los experimentos cuánticos. El Interferómetro de Mach – Zehnder originalmente fue utilizado para la medición de variaciones en el índice de refracción y la densidad de flujos en gases. Su creación, como en el caso del Experimento de Young, son anteriores a la MC, Sin embargo, en ambos casos la naturaleza dual de la luz, permiten disenar asombrosas experiencias "pensadas" a partir de las cuales, el comportamiento corpuscular de los fenómenos luminosos resulta incuestionable y, por lo general no intuitivo.

Fig.01



Supondremos desde ahora que por el dispositivo circulan objetos cuánticos emitidos por la fuente S, que van a colisionar con los detectores D_1 y D_2 al final de los recorridos A y B. Se interponen varios elementos que modifican la trayectoria y las características de los cuantones[26] que circulan[27]. Y repetimos una vez más, mientras no sean detectados, no sabemos si son ondas o partículas. Estos se darán a conocer al final, cuando sean observados. Sí sabemos, por los afirmaciones de la MC, que en tanto no sean observados los cuantones circulan físicamente por todos los caminos posibles

Describamos el dispositivo:

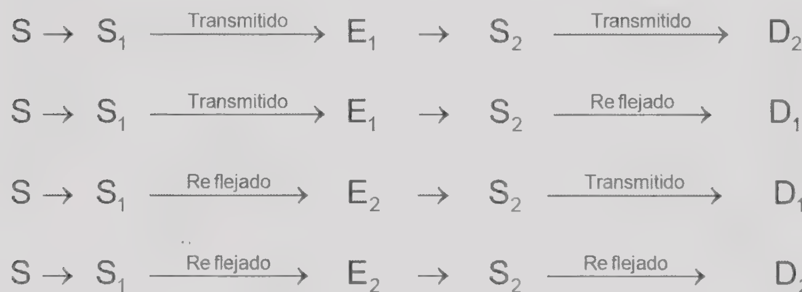
E_1 y E_2 Espejos que reflejan al 100% de los cuantones incidentes, desfasando al reflejado $\frac{\lambda}{4}$ respecto del incidente (λ longitud de onda del cuantón[28])

S_1 y S_2 Divisores de haces, que transmite el 50% de los cuantones que recibe y refleja el 50% restante desfasando, los reflejados, también $\frac{\lambda}{4}$. La transmisión y reflexión son al azar.

S Fuente de cuantones de frecuencia υ lanza objetos cuánticos de a uno a intervalo variables elegidos al azar.

D_1 y D_2 Detectores 1 y 2 ubicados a la salida del dispositivo

La distancia desde S a los Detectores 1 y 2 que deben recorrer los cuantones emitidos es exactamente la misma, ya sea que lo hagan por cualquiera de los siguientes caminos posibles:



26 Igual que en la primera parte de este texto, los objetos cuánticos no observados en el experimento serán llamados "cuantones", refiriéndonos así a objetos que "adicionan" de un modo inexplicable características de las ondas y de las partículas puntuales. La observación, con el colapso de función de onda, define al cuantón como fotón u onda electromagnética.

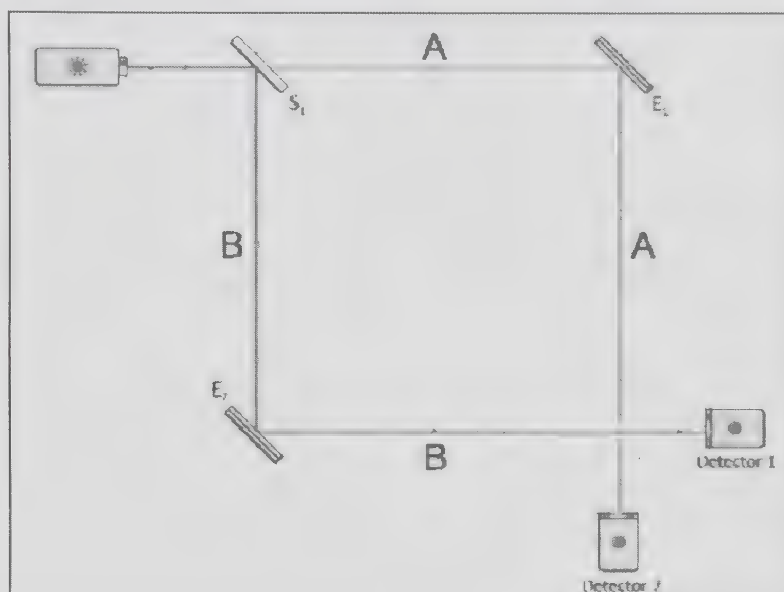
27 Todas esas modificaciones impactan formalmente a la función de onda que los representa

28 Ya sean ondas o partículas, los objetos cuánticos o cuantones, tienen longitud de onda

I
Experimento N° 1

Sacamos el divisor de haz S_2 y enviamos cuantones[29] de a uno al divisor de haz S_1, entrada de dispositivo. (es decir objetos cuánticos con energía $h\upsilon$)

Fig.02



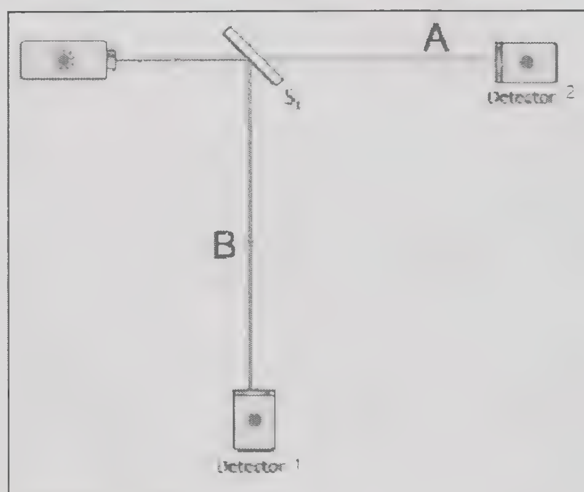
En este experimento se quitó el divisor S_2, aunque permanecen en el dispositivo los detectores D_1 D_2. Los cuantones que se transmiten o reflejan en S_1 "no saben" si en el cruce de los caminos A y B existe detectores u otro divisor que permitan registrar, o no, el camino que sigue cada uno, por lo tanto hasta encontrarlos el cuantón tiene una función de onda Ψ que incluye superpuestos todos los posibles estados del mismo, Destaquemos, como ya lo hicimos en otra parte, que la función de onda se corresponde, aunque no es físicamente un objeto cuántico. El cuantón que, en este caso, circula por ambos caminos simultáneamente consiste en el entrelazamiento de un cuantón que viaja por A con una copia de sí mismo que viaja por B.
La función de onda colapsa cuando alguno de los cuantones llega a un detector. Estamos suponiendo que los caminos A y B son exactamente iguales, pero cualquiera sea el caso la función de onda colapsa cuando uno u otro o los dos detectores están en condiciones de registrar al cuantón. En ese instante alguno de los estados superpuestos prevalece al azar y sobre alguno de los detectores, nunca en los dos, se registra el cuantón, quien instantáneamente, es observado como partícula o fotón. Nótese que,

29 Sólo podemos decir que son fotones si realizamos un experimento para detectar partículas, mientras tanto son objetos cuánticos, cuantones. En ciertas ocasiones se habla de fotones para abreviar, pero deberíamos decir cuantones.

además, conocemos el camino que ha seguido, cosa que antes de la detección no sabíamos, ni existía, ya que el divisor S_1 envió al cuantón por ambos caminos y estos no son partículas ni tienen trayectoria única. Por otra, parte observemos también que no necesariamente se produce la observación del fotón aunque el cuantón haya llegado al detector sino que tiene una probabilidad de hacerlo, en este experimento en 50% de los casos, en cuyo caso la detección será en el otro. El caso siguiente amplía esta posibilidad.

II
Experimento N°2

Fig.03



Este experimento FIg.03 es una variación del Experimento N°1 salvo que, como antes, hemos eliminado al divisor S_2 y los dos espejos que no interesan en este experimento. Los detectores fueron colocados directamente en el camino A y B y estos tienen longitudes distintas. Se repite exactamente lo dicho para el caso anterior, ie. cada detector recibirá el 50% de las partículas emitidas por la fuente. Podríamos decir que ni siquiera es necesario agregar dos detectores, con uno solo basta ya que podremos detectar o no el registro del fotón en uno de ellos y saber, en el segundo caso, que el fotón circuló por el otro camino que no tiene detector.

La función de onda de este caso sería:

$$\Psi\left(\vec{r},t\right)=\alpha\Psi_A\left(\vec{r_A},t\right)+\beta\Psi_B\left(\vec{r_B},t\right) \quad \text{siento} \quad \alpha=\beta=\sqrt{\frac{1}{2}}$$

El cuantón llegaría siempre al detector ubicado en el camino de menor longitud (por cualquier camino el cuantón va a la velocidad de la luz) En ese instante colapsaría la función de onda pero ésta seleccionaría al azar una u otra componente para representar en ese momento el estado del sistema. Supongamos que Longitud A < Longitud B y que desaparece la componente $\Psi_A\left(\vec{r_A},t\right)$ (que al igual que la otra tiene un 50% de probabilidad prevalecer). La función de onda sería entonces $\Psi_B\left(\vec{r_B},t\right)$. Esto significa

que estaremos seguros que por A no viaja fotón alguno y que el único cuantón que ahora existente lo hace como fotón por el camino B, que es el más largo. Evidentemente cuando ese fotón llegue, después de que constatemos que por A no llegó nada, al detector ubicado en el camino B colapsará en un 100% de los casos confirmando que es un fotón y que siguió el camino B.

Si hubiera existido un mecanismo con un observador en el camino B que detectara efectivamente (colapso de la función de onda y detección del fotón) el paso del cuantón, un tiempo antes de que colapsara la onda en A, entonces D_2 no detectaría nada y D_1 detectaría el fotón con 100% de probabilidad. Sin embargo el observador a mitad de camino tiene el 50% de efectuar la detección con éxito y si no lo hiciera, un tiempo después el detector D_2 detectaría el fotón con 100% de probabilidad. Esta demás decir que a partir del colapso de la función de onda y la observación del cuantón este ya es un fotón en toda la regla. Ha dejado de ser cuantón.

Por supuesto, como dijimos, colapsada la función de onda por el observador ubicado a medio camino en B implica que en A no se produciría ningún colapso posterior de la función de onda. Esta "coordinación" entre sucesos ocurre entre los cuantones que circulan en A y B no importa a qué distancia se encuentren, 10 cm, 20 m, 50 anos luz, y tiene que ver con las propiedades de no localidad de los fenómenos cuánticos entrelazados. Ampliaremos esto enseguida.

Notemos dos cosas: en primer lugar, la decisión por dónde va el fotón se decide cuando la función de onda colapsa, no antes. Hasta ese momento el cuantón circula por los dos caminos la vez. En segundo lugar, siendo Longitud A < Longitud B, el cuantón llegará al detector A antes que al B, es decir, la función de onda colapsará cuando el cuantón llegue al detector D_2. Si el fotón no se detecta allí, a pesar de haber colapsado la función de onda (recordemos que sólo tiene un 50% de probabilidad de detectarlo), entonces el cuantón que simultáneamente circulaba por el camino B, en ese mismo instante, pasa a ser un fotón, dejando de ser un cuantón. O sea, el detector D_1 va a detectar, con absoluta seguridad un fotón. Este hecho nos induce a pensar que existiría algún tipo de senal entre los cuantones que les indique que rol deben asumir. (No localidad)

Podríamos construir el dispositivo de este experimento haciendo que la distancia entre el detector D_2 ubicado al final de del camino A esté a 1 año luz del emisor S de cuantones, del mismo modo, siendo Longitud A < Longitud B dispondríamos al camino B sobre la misma recta del camino A pero en sentido opuesto a ésta de modo que cuando no se detecte el fotón en D_2 la noticia tarde varios anos en llegar, a la velocidad de la luz, al cuantón que circula por B y le notifique que a debe pasar a ser el fotón del experimento.

La noticia no puede llegar más rápido que lo que tardaría la luz en hacerlo y debe esperar varios años. Pero, se demostró experimentalmente, que el cuantón que viaja por B se entera en el mismo instante que colapsa la función de onda en el detector A no importa cuán lejos este. A partir de ese momento podemos estar seguro de que el cuantón se transformó en una partícula, es decir un fotón que viaja por B ¿Significa esto que existe alguna senal que va más rápido que la velocidad de la luz, contradi-

ciendo la Teoría Especial de la Relatividad? No. Este tipo de cosas pueden pasar cuando los sistemas se encuentran entrelazados, como es el caso de los objetos cuánticos que viajan por los caminos A y B. La no localidad de los entrelazamientos cuánticos garantiza que no haya transmisión de información cuando dos estados integrantes de una función de onda separados en el espacio colapsan debiendo prevalecer uno sobre el otro en tiempos menores (instantáneos) de los que tarde la luz en ir de uno a otro detector. En pocas palabras un cuantón le debe "informar" al otro que le toca a él ser partícula y debe hacerlo instantáneamente infinitamente más rápido de lo que tardaría la luz en hacerlo. Sin embargo este proceso no sirve para transferir información convencional. Eso sí violaría la teoría de la relatividad sobre la cual, hasta ahora, no se puede tener la más mínima duda.

III
Experimento N° 3

Finalmente colocamos al divisor de haz S_2 y enviamos nuevamente cuantones de a uno al divisor de haz S_1. Salvo una única diferencia que ha sido incluir al divisor de haz S_2 estaríamos en condiciones de repetir la descripción hecha con el Experimento N°1. El divisor de haz S_2 no puede crear cuantones, simplemente, y a lo sumo, su presencia logra que un cuantón que iba a ir al detector 1 pueda ir también al 2 y viceversa, de modo tal que estadísticamente pasando S_2 la mitad de los cuantones irán a D_1 y la otra mitad a D_2 . Por lo tanto luego de un número suficientemente elevado de cuantones emitidos por la fuente S y luego de haber hecho alguno de los cuatro caminos posible, el detector 1 registrará prácticamente la misma cantidad de cuantones que el detector 2.

Esto es lo que suponemos que está ocurriendo. Nuestra intuición newtoniana nos dicta esa interpretación, Sin embargo al realizar el experimento observamos que <u>todos los cuantones enviados</u> impactan al detector 1 y… ¡¡¡Ninguno el detector 2!!!.

Esto parece un disparate pero en MC no lo es .

La presencia o no del divisor de haz S_2 implica una diferencia esencial. Sin el divisor S_2 , al final, cuando los cuantones que van por los caminos A y B llega a alguno de los detectores, podemos averiguar qué camino ha seguido el cuantón. Con el divisor no. En efecto, su presencia logra que no se sepa el camino por el cual ha circulado el cuantón ya que a S_2 pueden llegar aquellos que han recorrido el camino A u otros que lo han hecho por el B, y una vez allí pasar e impactar al D_1 o al D_2 . El registro en los detectores no nos puede aclarar de donde proviene. Por lo tanto vayamos anticipándolo, en este caso en que no se establecen trayectorias el cuantón puede comportarse como onda y así lo hace. En este caso, como en los otros, la MC elige todos los caminos posibles. Por lo tanto en nuestro ejemplo la función de onda del cuantón tiene dos estados posibles antes de llegar a S_2 , la presencia de este divisor que impide detectar

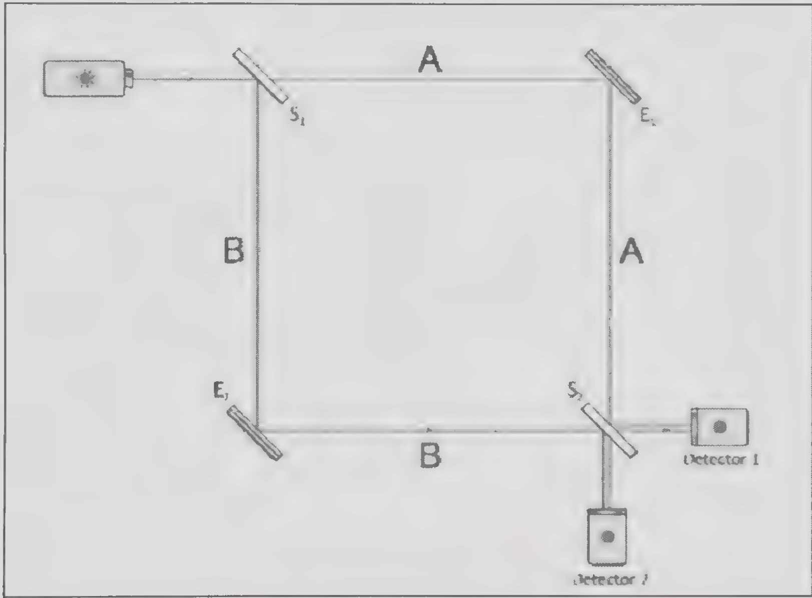
sus trayectorias les permite a los cuantones actuar como ondas, y con esta investidura interfieren en D_2 anulándose, o bien en D_1 reforzándose.
La función de onda de los cuantones emitidos por S se puede escribir de una forma general:

$\psi\left(\vec{r},t\right) = A\left(\vec{r}\right)e^{i\vec{k}\vec{r}+i\omega t}$ en donde:

$A\left(\vec{r}\right)$ Función compleja del camino recorrido por A o B.

$e^{i\vec{k}\vec{r}+i\omega t}$ Fase

Fig.04



Los cuantones que llegan al divisor S_2 son reflejados y trasmitidos ya sea que vayan por los caminos A o B, supondremos que la función $A\left(\vec{r}\right) = A$ no varía a lo largo de $\vec{r}$, sólo la fase se modificara de acuerdo a las diferencias que se produzcan en las reflexiones, asimismo los cuantones reflejados o transmitidos lo harán en la proporción fijada por $\alpha = \beta = \sqrt{\frac{1}{2}}$ de este modo la componente de la función de onda que viaja por el - camino A hasta el detector D_1:

$$\underbrace{\psi_s\left(\vec{r},t\right) = Ae^{i\vec{k}\vec{r_s}+i\omega t_s}}_{\text{Salida de fuente S}} \Rightarrow \underbrace{\psi_{s_1}\left(\vec{r},t\right) = \alpha Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{s1}+i\omega t_{s1}}}_{\text{Salida Transmisión por Divisor } S_1} \Rightarrow \underbrace{\psi_{E_1}\left(\vec{r},t\right) = \alpha Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{E_1}+i\omega t_{E_1}+ik\frac{\lambda}{4}}}_{\text{Salida Reflexión por Espejo } E_1} \Rightarrow \underbrace{\psi^{A,D_1}_{S_2}\left(\vec{r},t\right) = \alpha^2 Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{\lambda}{2}}}_{\text{Salida Reflexión por Divisor } S_2}$$

- camino B hasta el detector D_1:

$$\underbrace{\psi_s\left(\vec{r},t\right) = Ae^{i\vec{k}\vec{r_s}+i\omega t_s}}_{\text{Salida de Fuente S}} \Rightarrow \underbrace{\psi_{s_1}\left(\vec{r},t\right) = \beta Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{s1}+i\omega t_{s1}+ik\frac{\lambda}{4}}}_{\text{Salida Reflexión por Divisor } S_1} \Rightarrow \underbrace{\psi_{E_2}\left(\vec{r},t\right) = \beta Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{E_2}+i\omega t_{E_2}+ik\frac{\lambda}{2}}}_{\text{Salida Reflexión por Espejo } E_2} \Rightarrow \underbrace{\psi^{B,D_1}_{S_2}\left(\vec{r},t\right) = \beta^2 Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{\lambda}{2}}}_{\text{Salida por Transmisión Divisor } S_2}$$

-bcamino A hasta el detector D_2:

$$\underbrace{\psi_s\left(\vec{r},t\right)=Ae^{i\vec{k}\vec{r}_s+i\omega t_s}}_{\text{Salida de la Fuente S}} \Rightarrow \underbrace{\psi_{s_1}\left(\vec{r},t\right)=\alpha Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{s_1}+i\omega t_{s_1}}}_{\text{Salida Transferencia Divisor } S_1} \Rightarrow \underbrace{\psi_{E_1}\left(\vec{r},t\right)=\alpha Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{E_1}+i\omega t_{E_1}+ik\frac{\lambda}{4}}}_{\text{Salida por Reflexión Espejo } E_1} \Rightarrow \underbrace{\psi_{S_2}^{A}\left(\vec{r},t\right)=\alpha^2 Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}-ik\frac{\lambda}{4}}}_{\text{Salida por Transferencia Divisor } S_2}$$

-bcamino B hasta el detector D_2:

$$\underbrace{\psi_s\left(\vec{r},t\right)=Ae^{i\vec{k}\vec{r}_s+i\omega t_s}}_{\text{Salida de Fuente S}} \Rightarrow \underbrace{\psi_{s_1}\left(\vec{r},t\right)=\beta Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{s_1}+i\omega t_{s_1}-ik\frac{\lambda}{4}}}_{\text{Salida Reflexion Divisor } S_1} \Rightarrow \underbrace{\psi_{E_2}\left(\vec{r},t\right)=\beta Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{E_2}+i\omega t_{E_2}+ik\frac{2\lambda}{4}}}_{\text{Sañoda Reflexión Espejo } E_2} \Rightarrow \underbrace{\psi_{S_2}^{B}\left(\vec{r},t\right)=\beta^2 Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{3\lambda}{4}}}_{\text{Salida Reflexión Divisor } S_2}$$

en donde $\sqrt{\alpha}=\frac{1}{2}$ y $\sqrt{\beta}=\frac{1}{2}$

Se aprecia aquí el incremento de fase $k\frac{\lambda}{4}$ debido a cada reflexión por el espejo y al fraccionamiento debida a cada reflexión/ transmisión por algún divisor S_1 o S_2

Resumiendo la función de onda que va colapsar en el detector D_1 es:

$$\psi_{S_2}^{D_1}\left(\vec{r},t\right)=\psi_{S_2}^{A,D_1}\left(\vec{r},t\right)+\psi_{S_2}^{B,D_1}\left(\vec{r},t\right)$$

$$\psi_{S_2}^{D_1}\left(\vec{r},t\right)=\alpha^2 Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{\lambda}{2}}+\beta^2 Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{\lambda}{2}}=\left(\alpha^2+\beta^2\right)Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{\lambda}{2}}=Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{\lambda}{2}}$$

Calculemos entonces la probabilidad de que el detector D_1 detecte el cuantón

$$\left|\psi_{S_2}^{D_1}\left(\vec{r},t\right)\right|^2==\left|A\right|^2$$

Observemos que a la salida del detector la función de onda es $\psi_S\left(\vec{r},t\right)=Ae^{i\vec{k}\vec{r}_s+i\omega t_s}$ y por lo tanto

$$\left|\psi_S\left(\vec{r},t\right)\right|^2=\left|A\right|^2$$

Es decir, las probabilidades a la salida de la fuente de cuantones es la misma que a la entrada del detector, por lo tanto esto es equivalente a decir que todo lo que sale por S entra por D_1

Veamos ahora qué sucede con la función de onda que pueden colapsar en el detector D_2

$$\psi_{S_2}^{D_2}\left(\vec{r},t\right)=\psi_{S_2}^{A,D_2}\left(\vec{r},t\right)+\psi_{S_2}^{B,D_2}\left(\vec{r},t\right)$$

$$\psi_{S_2}^{D_2}\left(\vec{r},t\right)=\alpha^2 Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{\lambda}{4}}+\beta^2 Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}+ik\frac{3\lambda}{4}}=\left(\alpha^2+\beta^2\right)Ae^{i\vec{k}\vec{r}_{S_2}+i\omega t_{S_2}}\left(e^{ik\frac{\lambda}{4}}+e^{+ik\frac{3\lambda}{4}}\right)$$

$$\left|\psi_{S_2}^{D_2}\left(\vec{r},t\right)\right|^2=2\left|A\right|^2\left(1+\cos\left(\pi\right)\right)=0$$

Tenemos el resultado asombroso que indica que al detector D_2 no va a entrar ningún cuantón emitido por S, por lo tanto al poner el divisor S_2 verificamos que los cuantones circulan por A y B simultáneamente aunque en ningún momento sabremos por

qué camino lo hacen, por lo tanto recibimos cuantones que asumen su rol de ondas al ser observados interfiriendo destructivamente a la salida de S, antes de entrar al detector D_2 y reforzándose a la salida de S, antes de entrar al D_1. Es evidente que los cuantones actúan como ondas, cuando son observados y colapsa la función de onda. No lo hacen como partículas, porque en este carácter no podrían interferir y anular totalmente la observación en el detector D_1. Con este dispositivo experimental estamos midiendo ondas y los cuantones se comportan como tales.

Aun más increíble resulta pensar que mientras los cuantones circulan de S a S_2 tardan cierta cantidad de tiempo. Haciendo los caminos A y B suficientemente largos como para dar tiempo a un mecanismo que retire el divisor S_2. A partir de ese instante, según hemos visto en el Experimento N°1 los cuantones que eran visualizados como ondas a la salida se convierten instantáneamente en fotones cuando son observados. A la inversa si el experimento arrancó sin divisor S_2, sabemos según el Experimento N°1 que por los caminos A o B, por cualquiera de los dos, saldrán al final fotones. Repitámoslo otra vez, por uno de los caminos, no por los dos. Sin embargo, mientras no llegaran a la salida, por ambos caminos, circularon cuantones Pero si aprovechamos el tiempo que tenemos antes de que el cuantón llegue al detector y colocamos al divisor S_2, ocurre algo milagroso: ya no aparecen fotones y los cuantones circulando simultáneamente por A y B se transmutarán en ondas para interferir a la salida destructivamente por D_2. y constructivamente por D_1. Es decir, los cuantones se transmutaron en ondas para enfrentar ambos detectores, de modo que circularon por ambos caminos.

Si no hay divisor S_2 y uno de los caminos es más largo que el otro, también circularán cuantones por ambos caminos, sin embargo en las oportunidades en que se detecte un cuantón convertido en fotón en el detector del camino más corto, en ese instante, el otro cuantón que viajaba por el camino más largo simultáneamente, en el mismo instante, desaparece, sin que haya ninguna conexión material que le indique que debe hacerlo (no localidad), salvo claro está, el colapso de la función de onda que no se trata precisamente de un objeto físico que pueda interactuar con el cuantón que debe desaparecer sino de un formalismo matemático que lo representa

ANEXO I
Diferencia entre objetos Clásicos y Cuánticos

Un objeto clásico, newtoniano, implica valores de energía o masa (que es lo mismo según la Teoría de la Relatividad) elevados. Un objeto clásico tiene un valor de $E_{Clasico} \gg E_{Foton}$ por lo tanto $h\nu_{Clasico} \gg h\nu_{Foton} \Leftrightarrow h\frac{1}{T}_{Clasico} \gg h\frac{1}{T}_{Foton}$ pero $c = \frac{\lambda}{T} \Rightarrow \frac{c}{\lambda} = \frac{1}{T}$
luego:

$$E_{Clasico} \gg E_{Foton} \Leftrightarrow h\frac{c}{\lambda}_{Clasico} \gg h\frac{c}{\lambda}_{Foton} \Leftrightarrow \frac{h}{2\pi}\frac{2\pi}{\lambda}_{Clasico} \gg \frac{h}{2\pi}\frac{2\pi}{\lambda}_{Foton} \Leftrightarrow \hbar k_{Clasico} \gg \hbar k_{Foton}$$

o sea finalmente

$p_{Clasico} \gg p_{Foton} \Leftrightarrow \Delta p_{Clasico} \gg \Delta p_{Foton}$ Esta argumentación puede realizarse en el sentido inverso, empezando por $\Delta p_{Clasico} \gg \Delta p_{Foton}$ y terminando en $E_{Clasico} \gg E_{Foton}$, es decir: $\Delta p_{Clasico} \gg \Delta p_{Foton} \Leftrightarrow E_{Clasico} \gg E_{Foton}$
Exactamente el mismo desarrollo con el mismo resultado, podría haberse hecho considerando que sobre la pantalla se preparó un dispositivo que permite que ésta se deslice verticalmente de tal manera que si un fotón incide sobre la misma, absorberá la componente según x.

ANEXO II

Dispositivos alternativos, más realistas, para la realización del experimento de Young[30]

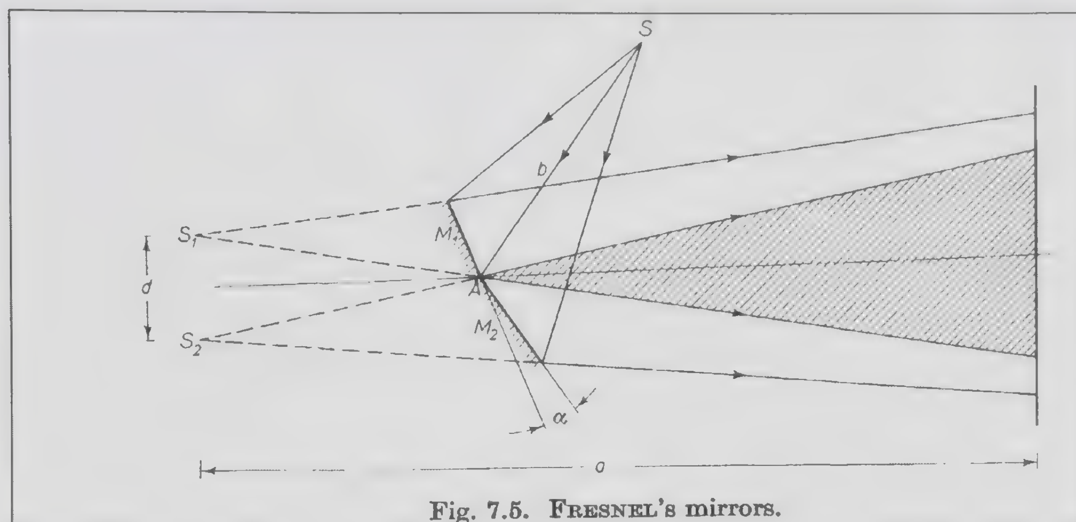


Fig. 7.5. FRESNEL's mirrors.

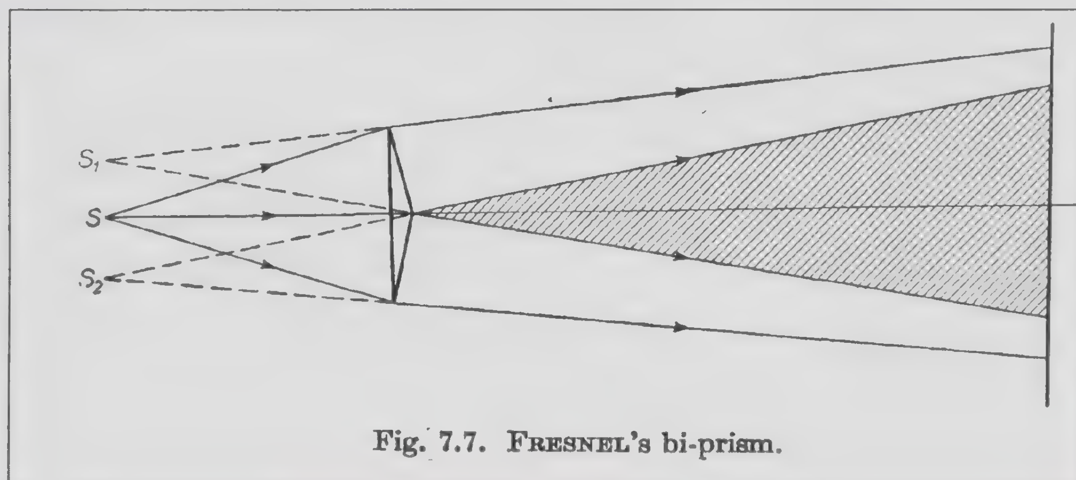


Fig. 7.7. FRESNEL's bi-prism.

La ventaja de estos dispositivos frente al de la fuente S que ilumina una placa P con dos orificios F_1 y F_2 (ver Fig.01), es que en el caso de los Fresnel's Mirrors o Fresnel's bi-prism no existe la difracción intermedia que debilita la intensidad inicial del haz. Los efectos de interferencia se producen directamente en las zonas sombreadas

30 Born & Wolf, Principles of Optics, Pergamon Press, 1970, England, pág. 262 y 263

Bibliografía

1. Bruce Rosenblum y Fred Kuttner. El Enigma Cuántico – Encuentros entre la Física y la Conciencia. Argentina, TusQuets Editores, 2012.

2. Max Born and Emil Wolf, Principles of Optics, PERGAMON PRESS, 1970, London.

3. P.A.M. Dirac. Principios de Mecánica Cuántica, Espana, Ediciones Ariel, 1967.

4. Anton Zeilinger, La Realidad de los Cuantos, Espana, Temas, Investigación y Ciencia N°86, 4to cuatrimestre, 2016.

5. Andrés Cassinello y José Luis Sanchez Gomez. La Realidad Cuántica, Espana, Drakontos Crítica, 2012.

6. Claude Cohen-Tannoudji, Bernard Diu y Franck Laloe, Quantum Mechanics, Francia, Herman, John Wiley & Sons,1977.

7. Roger Penrose, El Camino a la Realidad, DEBATE, España, 2000.

EXDIRECTORES DE LOS ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA (*)

Ing Pedro Pico
Ing Luis A Huergo
Dr Carlos Berg
Dr Estanislao Zeballos
Ing Eduardo Aguirre
Ing Carlos Bunge
Dr Angel Gallardo
Dr Félix F Outes
Dr Horacio Damianovich
Ing Julio R Castiñeiras
Ing Emilio Rebuelto
Ing José S Gandolfo
Cap de Navío Emilio L Díaz
Dr Pedro Cattáneo
Ing Guillermo White
Dr Valentín Balbín
Ing Luis A Viglione
Dr Carlos María Morales
Ing Jorge Declout
Ing Miguel Iturbe
Ing Domingo Nocett
Ing Santiago Barabino
Dr Eduardo Carette
Dr Claro D Dassen
Ing Alberto Urcelay
Dr Reinaldo Vanossi
Dr Andrés O M Stoppani
Dr Eduardo A Castro
Dr Alfredo G Kohn Loncarica

(*) Desde 1876 a 1902: Presidente de la Comisión Redactora

PRESIDENTES HONORARIOS DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

1.- Prof Dr Andrés O M Stoppani (1915-2003)
2.- Dr Carlos Pedro Blaquier (1927)

Secretarios Administrativos: Natalia Lentino y Pablo A Riquelme

INSTITUTOS DE LA SCA

Coordinador: Dr Norberto Sarubinsky Grafin

Directores

Instituto de Historia de la Ciencia: Prof Norma Isabel Sánchez
de Energías Renovables: Dr Horacio Bosch y Dr Raúl Vaccaro
de Investigaciones Jungianas: Dr Antonio Las Heras
de Tecnología de los Alimentos: Lic Adriana Bosch
de Investigación e Innovación Productiva: Ing Juan José Sallaber
Sánchez Labrador: Dr José Sellés Martínez
de Comunicaciones Digitales: Ing Enrique Draier
de Investigación del HACRE: Dr Rodolfo Pedro Rothlin
del Boletín Electrónico: Lic Eduardo M Lapagne
de Ciencia para la Innovación: Dr. Ricardo López

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Las siguientes *Instrucciones para los autores* constituyen el reglamento de publicaciones de los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFÍCA ARGENTINA.

1) Generales

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFCA ARGENTINA constituyen una revista multidisciplinaria, fundada en 1876, que considera para su publicación trabajos de cualquier área de la ciencia.

Los originales deben ser enviados al director, a Av. Santa Fe 1145, Buenos Aires, CP.:1059, República Argentina, en tres copias en papel, a dos espacios, tamaño carta, acompañados de su correspondiente CD. Los CD deberán estar rotulados con el nombre del autor o del primer autor si son varios haciendo constar el sistema computacional usado para grabar el mismo, el tipo y versión del procesador utilizado y nombres de los archivos.

Los autores serán notificados de inmediato de la recepción de sus originales. Dicha notificación no implica la aceptación del trabajo. Los originales son enviados a uno o más 'arbitros, quienes asesoran al director y a la comisión de redacción acerca de la aceptación, rechazo o sugerencia de modificaciones. La decisión final respecto a la publicación o no del trabajo es solamente responsabilidad del director.

Los originales remitidos para su publicación en los ANALES deben ser inéditos y no hallarse en análisis para su publicación en otra revista o cualquier otro medio editorial.

Todo trabajo aceptado en los ANALES no podrá ser publicado en otro medio gráfico sin previo consentimiento de la dirección.

Los ANALES se reservan el dercho de rechazar sin más trámite a aquellos originales que no se ajusten a las normas expuestas en la presente guia de *Instrucciones para los autores.*

Los ANALES constan de las siguientes secciones:

-artículos de investigación
-notas breves de investigación
-articulos de revisión y/o actualización
-editoriales
-recensiones
-cartas a la dirección
-informaciones del quehacer de la SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA
-informaciones científicas y acádemicas de interés general

Los autores, al remitir sus trabajos, deberán hacer constar la sección, a la que según su juicio, corresponden sus aportes y consignar claramente la dirección postal, teléfono, fax y dirección electrónica (si la tuviere) a la cual se remitirá toda información corceniente al original.

2) Originales

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA publicarán trabajos escritos en los idiomas: español, francés, inglés y portugués.

Los originales deberán respetar la siguiente estructura:

1ª pagina:

-Título del trabajo: no mayor de veinticinco (25) palabras
-Nómina de los autores, institución o instituciones a la que pertenecen cada uno de ellos.
-Institución en la que se llevó a cabo el trabajo en el caso que difiera de la institución de pertenencia.
-Domicilio postal y electrónico (si lo tuviere)

2ª página:

-Resumen en idioma español de no más de 400 palabras, con su correspondiente traducción al inglés. La traducción al inglés deberá incluir el título del trabajo cuando éste haya sido escrito en español y viceversa, si el trabajo se halla escrito en inglés el resumen en español deberá incluir la traducción del título.
-La inclusión de resumenes en francés y portugués es facultativa de los autores.
-Palabras claves para el registro bibliogáfico e inserción en bases de datos, en español e inglés.

En las páginas siguientes se incluirán las secciones Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. A continuación se agregarán las tablas con sus títulos, leyendas de las figuras y gráficos y finalmente las figuras y gráficos preparados como se indica mas abajo.

El tipeado del manuscrito deberá hacerse a doble espacio en papel tamaño carta (aprox. 21 cm x 29cm), dejando 3 cm de márgenes izquierdo, superior e inferior, debiéndose numerar secuencialmente todas las páginas.

No se aceptará la inserción de notas de pie de página. Cuando ello sea necesario, se deberá incluir tales notas en el mismo texto.

Se recomienda emplear el Sistema Métrico Decimal de medidas y las abreviaturas universales estándar.

Solo se permitirá el empleo del Sistema Internacional de Unidades para las medidas.

Como regla general no se deberá repetir la misma información en tablas, figuras y texto. Salvo en casos especiales que justifiquen alguna excepción se aceptará presentar esencialmente la misma la información en dos formas simultáneas.

Cada sección se numerará consecutivamente, recomendándose no emplear subsecciones.

3) Tablas

Las tablas deben prepararse en hojas aparte y a doble espacio. Las mismas incluirán un título suficientemente aclaratorio de su contenido y se indicarán en el texto su ubicación, señalándolo con un lápiz sobre el margen izquierdo.

Cada tabla se numerará consecutivamente con números arábigos. Solo se deberá incluir en las tablas información significativa, debiéndose evitar todo dato accesorio y/o que pueda ser mejor informado en el mismo texto del trabajo.

Cada tabla se tipeará en hoja separada.

Los títulos de las filas y las columnas deben ser lo suficientemente explícitos y consistentes, pero al mismo tiempo se recomienda concisión en su preparación.

4) Ilustraciones

Las ilustraciones (gráficos y fotografías) deberán ser de suficiente calidad tal que permitan una adecuada reproducción debiéndose tener en cuenta que la reproducción directa de los mismos conlleva una relación entre 1:2 y 1:3. Todas las ilustraciones se numerarán consecutivamente y en el reverso de las mismas se indicarán con lápiz blando el nombre de los autores, el número de la misma y cuando corresponda la orientación para su pertinente impresión.

Los títulos de las ilustraciones se tipearán en hoja aparte, debiéndose denotar el posicionado de las mismas en el texto por medio de una indicación con lápiz en el margen izquierdo.

Las dimensiones de las ilustraciones no deberán exceder las de las hojas del manuscrito y no se deberán doblar.

Los gráficos se dibujarán con tinta china sobre papel vegetal de buena calidad y por los mismos medios se incluirán los símbolos, letras y números correspondientes. No se deberá tipear símbolo, letra o número alguno en los gráficos y fotografías.

Enviar un original y dos copias de cada ilustración. Las fotografias solo se podrán enviar en blanco y negro, ya que que no es posible imprimir fotografias en otros colores.

Cada ilustración se presentará en hoja separada.

5) Referencias

Los ANALES adoptan el sistema de referencias por orden, el cual consiste en citar los trabajos en el orden que aparecen por medio de número cardinal correspondiente. Los libros se indicarán en la lista de referencias citando el/los autor/es, título, edición. editorial, ciudad, año y página inicial. Para indicar capítulo de libro se añadirá a lo anterior el título del mismo y el nombre del editor.

El listado de referencias se tipeará en hoja separada y a doble espacio. Se recomienda especialmente a los autores emplear las abreviaturas estándar sugeridas por las propias fuentes.

Solo se admitirán citas de publicaciones válidas y asequibles a los lectores por los medios normales debiéndose evitar recurrir a informes personales, tesis, monografías, trabjos en prensa, etc., de circulación restringida.

Lo que sigue son algunos ejemplos de citas bibliográficas en la lista de referencia:

Publicación periódica: A. M. Sierra y F. S. Gonzalez, J. Chem. Phys. 63 (1977) 512.

Libro: R. A.. Day, How to write and publish a Scientific paper, Second Edition, ISI Press, Philadelphia, 1983, p 35.

Capítulo del libro: Z. Kaszbab, Family Tenebrionodae en W. Wittmer and Buttiper (Eds.) Famma of Saudi Arabia, Ciba-Geigy, Basel, 1981, p3-15.

Conferencia o Simposio: A. Ernest, Energy conservation measures in Kuwait buildings. Proccedings of the First Symposium on Thermal Insulation in the Gulf States, Kuwait Institute for Scientific Research, Kuwait, 1975, p 151.

Se recomienda revisar cuidadosamente las citas en el texto y la lista de referencias a los efectos de evitar inconsistencias y/u omisiones.

Pruebas: todo artículo deberá ser revisado en la forma de prueba de galera por el autor indicado en la carta de presentación del trabajo, la cual se devolverá debidamente corregida a las 72 horas de recibida a la redacción de los ANALES. No se admitrá en forma alguna alteración sustancial del texto y en caso imprescindible se procederá a la inclusión al final del trabajo de lo que correspondiera bajo el título de " Nota agregada en la prueba".

ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA
www.revistaanalessca.wordpress.com

Órgano de la Sociedad Científica Argentina

Revista fundada el 14 de diciembre de 1875,
cuyo primer número apareció el 14 de enero de 1876

Se edita continuamente desde esa fecha

Impreso en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina,
Prosa-Amerian SRL (011) 4815 6031/0448
info@ameriangraf.com.ar